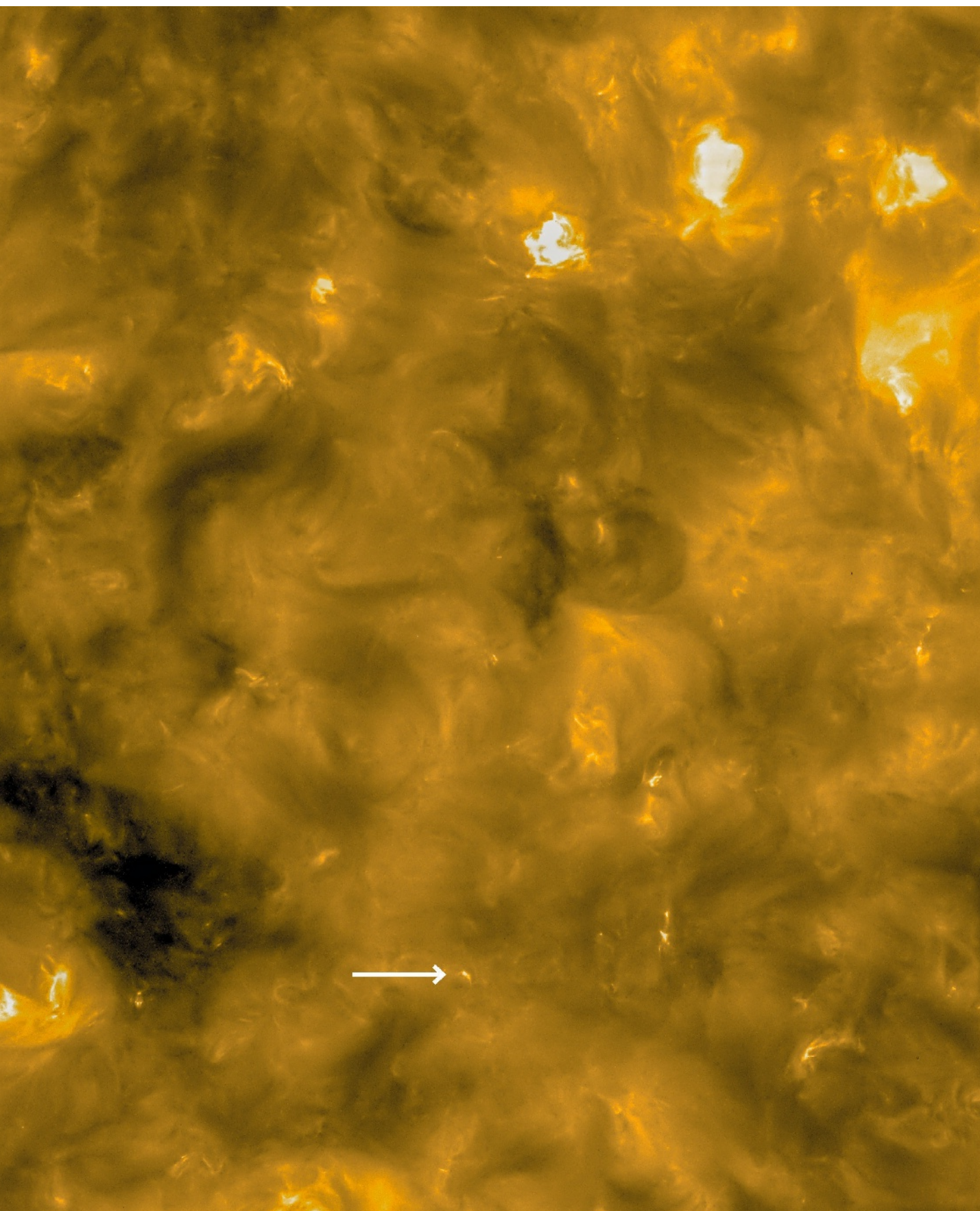




© Solar Orbiter/EUI Team/ESA & NASA; CSL, IAS, MPS, PMOD/WRC, ROB, UCL/MSSL

NEUROSCIENCES

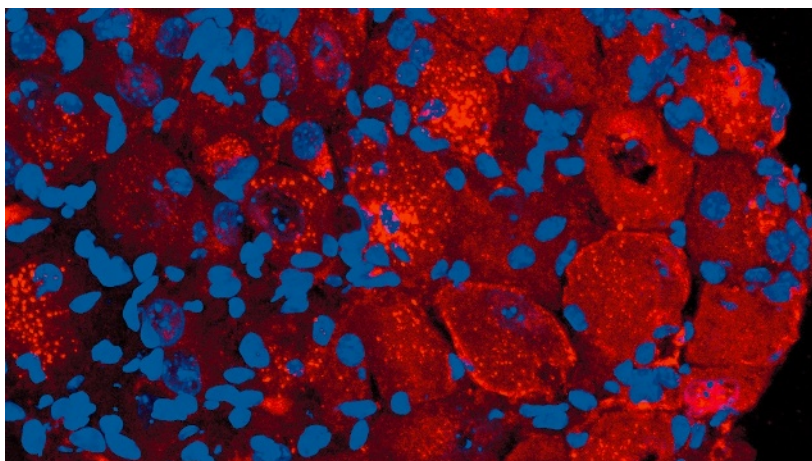
DOULEURS CHRONIQUES: DE NOUVELLES PISTES DE TRAITEMENTS

Des chercheurs français ont découvert deux nouvelles cibles cellulaires qui, quand elles sont bloquées, diminuent les douleurs neuropathiques chez le rat.

Les douleurs neuropathiques sont dues à la lésion ou au dysfonctionnement de neurones sensoriels, provoqués par une blessure, une opération chirurgicale, une maladie (infection virale, diabète...) ou une substance toxique (par exemple, certains anticancéreux). Mais alors que la cause primaire de la douleur est soignée, la sensation douloureuse persiste parfois de longs mois, voire des années, sans que l'on comprenne vraiment pourquoi et souvent sans que les traitements actuels l'atténuent: 7 à 10% des Français en souffrent, sachant que 20 à 30% de ces patients développent aussi des difficultés cognitives, des troubles de l'humeur et du sommeil, ainsi que du stress, de l'anxiété ou des symptômes dépressifs. Mais Pierre-Yves Martin, du laboratoire Neuro-Dol (université Clermont-Auvergne et Inserm), et ses collègues viennent peut-être de découvrir deux pistes thérapeutiques.

Ils ont travaillé sur des rats auxquels ils ont soit ligaturé un nerf rachidien, soit injecté de l'oxaliplatine, un anticancéreux qui provoque des douleurs neuropathiques périphériques. Plusieurs jours après, quand on les touchait ou leur appliquait du chaud ou du froid sur la peau, tous les rongeurs présentaient une allodynie – des sensations douloureuses provoquées par un stimulus qui normalement ne fait pas de mal –, ainsi que des troubles cognitifs.

Or ce genre de douleur fait intervenir dans la moelle épinière des «neurones nocicepteurs», certains transmettant les signaux douloureux et d'autres les modulant, notamment *via* la sérotonine, un neurotransmetteur aux multiples fonctions dans la régulation de l'appétit, du sommeil, de l'humeur et de la douleur. D'ailleurs, on prescrit souvent certains antidépresseurs jouant directement sur la transmission de la sérotonine pour soulager les douleurs chroniques, mais leur efficacité est faible, avec, au mieux, un patient traité sur trois qui ressent une amélioration; un fait qui s'expliquerait notamment par la multiplicité des récepteurs à la sérotonine et de leurs effets, les antidépresseurs ne ciblant pas forcément ceux qui régulent la douleur.



Ganglion rachidien observé en microscopie à fluorescence quelques jours après une lésion du nerf sciatique (en rouge, les neurones, en bleu, les noyaux de cellules neuronales et non neuronales)

C'est pourquoi les chercheurs se sont intéressés aux récepteurs de la sérotonine notés 5-HT₆, très abondants dans les neurones nocicepteurs de la moelle épinière. Ils ont ainsi mis en évidence une activité spontanée élevée de ces récepteurs uniquement chez les rats souffrant d'allodynie tactile ou thermique. Puis ils ont administré à ces derniers un «agoniste inverse» des récepteurs 5-HT₆, le PZ-1388, qui bloque justement leur activité spontanée. Les rats ne présentaient alors plus d'allodynies ni de troubles cognitifs associés pendant plusieurs heures.

De plus, Pierre-Yves Martin et ses collègues ont révélé que le mécanisme d'action de ces récepteurs passe par l'activation intraneuronale d'une autre molécule, mTOR, et de sa voie de signalisation. En inhibant cette dernière avec de la rapamycine (une molécule utilisée comme immunosuppresseur), ils ont montré que les rats ne souffraient plus non plus. De même quand ils perturbaient l'interaction des récepteurs 5-HT₆ avec mTOR, grâce à une autre substance jouant le rôle de «leurre». Reste à prouver que ces deux cibles sont aussi pertinentes chez l'humain. ■

BÉNÉDICTE SALTHUN-LASSALLE

P.-Y. Martin et al., *Progress in Neurobiology*, vol. 193, article 101846, 2020