

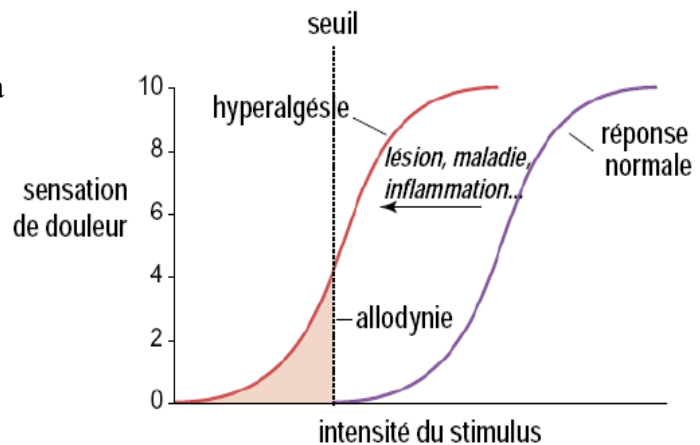
UE Physiologie et biologie des systèmes intégrés : Aspects cellulaires et moléculaires de la douleur (LINGUEGLIA E)

La douleur se distingue d'une sensation (tactile, de chaud, de froid...) par un seuil, en dessous : ce n'est pas douloureux, au dessus : le sujet a mal. Ces seuils sont très variables selon les individus, au delà de 42° ou en dessous de 10° pour la sensation thermique, en sachant qu'il s'agit de valeurs moyennes, qui varient selon le degré d'attention, le sexe, l'âge, la région du corps impliquée...

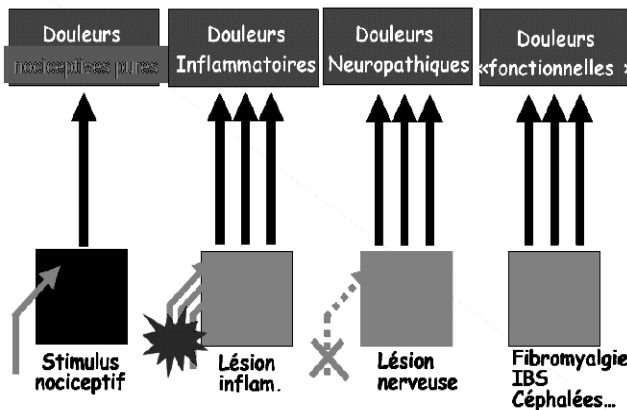
Sur le schéma, on peut voir cette notion de seuil douloureux, avec en dessous de ce seuil, aucune sensation douloureuse, et au dessus, la sensation douloureuse apparaît.

Dans les situations lésionnelles ou inflammatoires, la courbe de la sensation douloureuse est décalée vers la gauche, avec mise en place de 2 mécanismes :

l'hyperalgésie (→ *amplification de la sensation douloureuse*) et l'allodynie lorsqu'une stimulation entraîne une sensation douloureuse, alors qu'elle ne l'est pas en situation physiologique, (*ex : douche sur coup de soleil*).



Il existe une distinction entre nociception et douleur, la douleur correspond à la sensation que le cerveau va générer, et toute la conduction électrique en amont correspond à la nociception, et est portée par des neurones particuliers : les nocicepteurs.



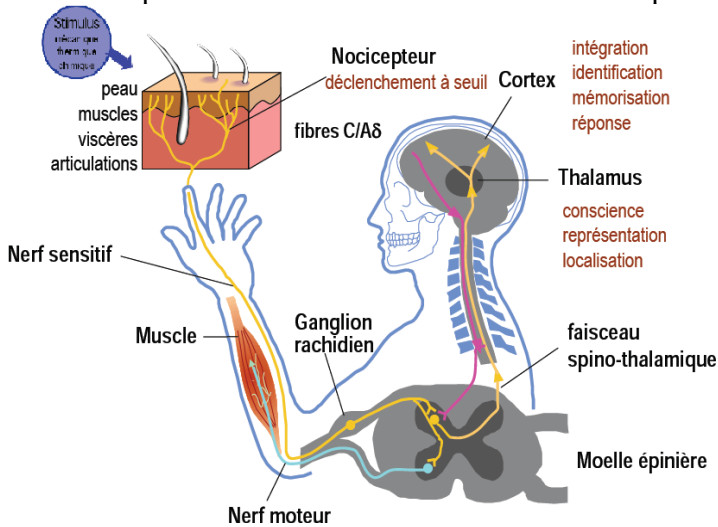
Il existe 4 grands types de douleur :

- la douleur nociceptive pure (celle expérimentée tous les jours), avec un stimulus extérieur associé
- la douleur inflammatoire qui va être associée à une lésion inflammatoire, la douleur est un peu plus importante que la précédente mais reste dans le cadre des douleurs physiologiques avec un rôle d'alarme, et qui a pour but de protéger l'organisme, ou permet de prendre une position antalgique, elle dure moins de 3 mois
- Dans certaines situations, le système peut s'emballer, la douleur devient pathologique, notamment dans le cadre des maladies chroniques, à l'instar des douleurs neuropathiques, qui sont associées à des lésions du système nerveux : hernies discales, infections : VZV/VIH, neuropathies diabétiques, ou médicamenteuses (les anti-cancéreux peuvent générer des lésions nerveuses et des douleurs neuropathiques). Les douleurs neuropathiques sont parmi les plus résistantes aux analgésiques (1 personne sur 4 sera soulagée à plus de 50% par les analgésiques)
- Les douleurs « fonctionnelles » correspondent à des douleurs sans lésion organique apparente, et que l'on retrouve dans le cadre des fibromyalgies, le syndrome du colon irritable et certaines céphalées

I/ LE SYSTEME NOCICEPTEUR

A/ Bases anatomiques

On va simplifier et s'intéresser seulement à l'exemple de la peau.



Au niveau de cette coupe de peau, et de même au niveau des muscles et des articulations, on retrouvera des terminaisons nerveuses spécialisées dans la détection des stimuli douloureux, qu'ils soient mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces terminaisons nerveuses sont reliées à des neurones, dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions rachidiens (Dorsal Root Ganglion) présents le long de la moelle épinière, ou dans leur équivalents au niveau de la face (Ganglion trijéminal) et qui vont innerver la face (face extérieur du crâne, œil, bouche, nez...

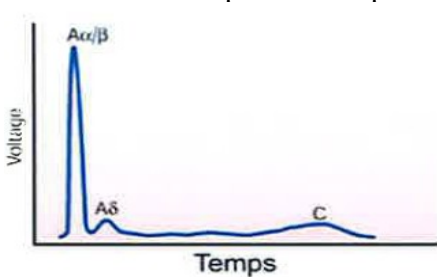
Ces neurones vont envoyer leurs axones vers la moelle épinière avec, donc, une connexion vers le SNC, le signal va remonter vers le cerveau, en passant par différentes zones, qui permettront de déterminer l'intensité de la douleur, sa localisation, et de la moduler, et le cerveau va renvoyer à son tour, des informations descendantes, qui vont moduler la douleur ou générer des comportements adaptés.

B/ Les différents types de fibres afférentes

Les fibres retrouvées dans la peau sont de différents types, et on retrouve des fibres impliquées dans la nociception, d'autres non, mais ces deux types de fibres ne sont pas indépendants, et il existe une relation entre les deux.

Les fibres non-nociceptives sont myélinisées (→ conduction saltatoire du PA) et de gros diamètre, elles sont impliquées dans les phénomènes de sensibilité tactile, et la proprioception.

Les fibres nociceptives sont plus spécifiquement impliquées dans la perception de la douleur.

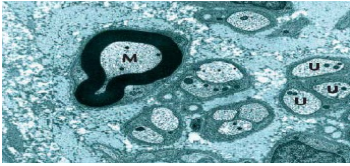


Les fibres Aδ qui sont de plus petit diamètre et qui sont myélinisées. Et les fibres C, qui sont les fibres nociceptives les plus importantes et qui sont non myélinisées, et seront sensibles aux stimulations nocives et aux températures non-douloureuses, certaines dans les phénomènes de démangeaison.



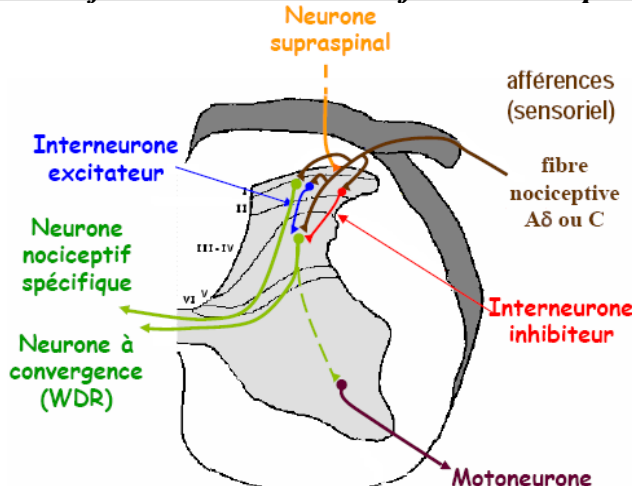
Si l'on mesure l'activité électrique de ces différentes fibres en fonction du temps, on retrouve les fibres en Aβ et Aδ qui sont plus rapides, et les fibres C qui sont plus lentes. Les fibres Aδ étant associées à des douleurs aiguës localisées, et les fibres C associées à des douleurs diffuse.

Il existe plusieurs types de stimulations (thermique, mécanique, chimique) et la plupart de ces fibres sont sensibles à toutes ces stimulations, elles sont polymodales. Mais certaines vont être spécialisées (détection du chaud, du froid, ou mécanique) mais elles sont minoritaires.



Pour illustrer, sur une coupe de nerf, on retrouve une fibre myélinisée A δ et une fibre C.

C/ Projections centrales des fibres nociceptives



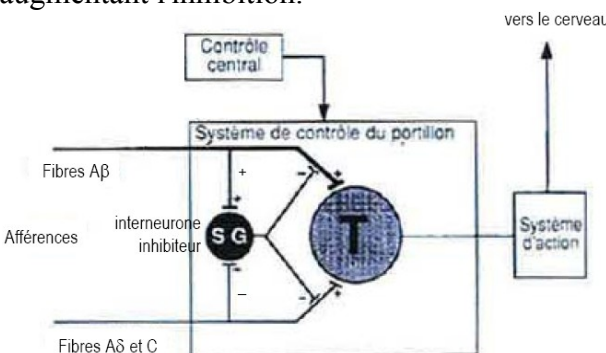
La moelle épinière, sur laquelle vont se connecter les fibres nociceptives, est le premier relais dans le SNC, il ne s'agit pas d'un simple système de transition du signal, mais d'une structure plus complexe. Les fibres C vont se connecter sur deux types de neurones, certains vont être uniquement impliqués dans la nociception, et d'autres recevront également des afférences non-nociceptives.

Ce système est rendu complexe par la présence d'interneurones, excitateurs ou inhibiteurs, et par la transmission de signaux par les centres supérieurs. S'organise ainsi tout un réseau, qui va faire que l'information va transiter mais va également être modulée selon les conditions (physiologiques ou pathologiques).

La moelle épinière est un centre important dans la douleur, et est une cible pour certains analgésiques. Les fibres sensorielles iront plutôt dans les couches les plus supérieures (*sur le schéma et le cours de Lanteri-Minet ça semble plutôt être dorsal*) de la corne postérieure.

Les deux types d'informations, nociceptives (transportées par les fibres A δ et C) et non-nociceptives (transportées par les fibres A β), interagissent les unes avec les autres.

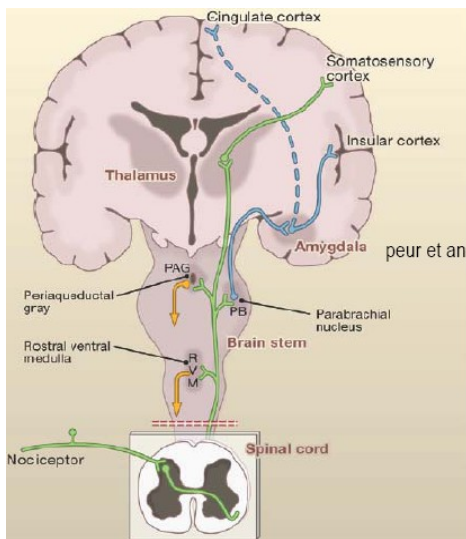
Cette théorie appelée « du portillon » ou « *Gate Control* » développée par Mellzack et Wall fait intervenir le fait que la douleur perçue est la résultante de signaux excitateurs et inhibiteurs, ce qui est important dans le traitement de la douleur, puisque l'on peut agir en diminuant l'excitation ou en augmentant l'inhibition.



La moelle épinière va recevoir des signaux nociceptifs provenant des fibres C, et la moelle va renvoyer ces informations vers les centres supérieurs. Certains neurones vont recevoir des afférences provenant des fibres C/A δ (nociceptives) et A β (non-nociceptives).

Il y a également des interneurones, ici inhibiteur, va être également être modulé par les 2 types de fibres :

- les fibres C ont tendance à diminuer son activité, les informations nociceptives seront plus facilement transmises
→ on ouvre la porte
- les fibres A β ont tendance à augmenter l'activité de l'interneurone inhibiteur, les informations nociceptives seront moins importantes → on ferme la porte



Cortex somatosensoriel
localisation, intensité

cortex insulaire (insula)
composante affective

peur et anxiété

Exemple : en se cognant, on remue la main pour activer les mécano-récepteurs autour de la zone douloureuse, pour avoir moins mal. La TENS (*Transcutaneous Electric NeuroStimulation*) à haute fréquence, où l'on place des électrodes autour de la zone douloureuse, et entraîne l'activation des mécano-récepteurs avec une diminution de la douleur. Les informations transitent ensemble et sont interconnectées entre elles, et dans certaines situations, les fibres A β peuvent changer et devenir nociceptives notamment dans le cadre d'inflammations ou de neuropathies. A titre illustratif, lorsque l'information remonte vers le cerveau, plusieurs zones sont impliquées, en connexion les unes avec les autres.

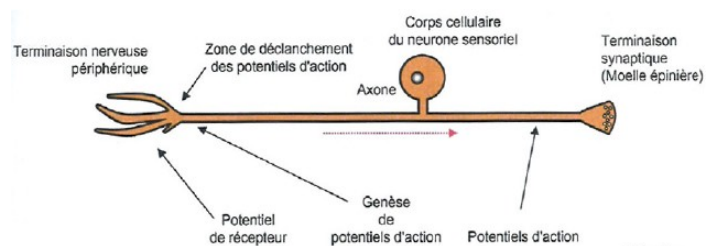
II/ LES ACTEURS DE LA NOCICEPTION

La sensation douloureuse peut être divisée en quatre composantes :

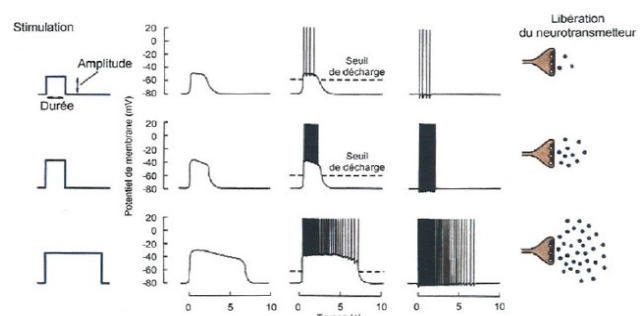
- la **transduction** : « je me brûle, j'ai mal » donc cela nécessite un système capable de transformer la chaleur en signal électrique,
- une fois ce signal produit, il doit être transmis, vers la moelle épinière (**transmission**),
- une fois transmis, le signal doit être modulé, dans la moelle et le cerveau (**modulation**),
- puis le signal est perçu (**perception**)

On retrouve ici le neurone nocicepteur, avec le corps cellulaire dans le ganglion rachidien, une terminaison dans la moelle et une terminaison dans la peau.

Cette dernière va être soumise à une stimulation, qui va varier en durée et en amplitude, si cette stimulation est suffisante elle va générer, au niveau de la peau, un potentiel de récepteur, c'est à dire un signal électrique dans le neurone, et si ce potentiel est suffisamment important, cela va générer des PA qui vont se propager le long de l'axone jusqu'au niveau de la terminaison du neurone dans la moelle épinière.



Si l'on augmente l'intensité de la stimulation, l'information sera codée dans le neurone par une augmentation de la fréquence des PA, ce qui va se traduire par une augmentation du relargage en neurotransmetteurs au niveau de la moelle. Si l'on augmente à la fois l'intensité et la durée de la stimulation, il va y avoir à la fois une augmentation de la fréquence et du nombre de PA, et le signal généré sera encore plus important.



A/ Généralités sur les canaux ioniques

Tous ces phénomènes électriques (génération de potentiels récepteurs, génération de PA, libération de NT...) sont portés par les canaux ioniques.

Les canaux ioniques sont de protéines transmembranaires, qui lorsqu'ils sont ouverts vont laisser passer les ions de manière passive. L'ouverture des canaux ioniques est sous la dépendance de plusieurs types de stimulations, certains sont ouverts en permanence, mais la majorité sont fermés à l'état de repos, et vont s'ouvrir selon le voltage (différence de potentiel de la membrane), la présence d'un ligand externe, soit par la température, soit par des stimulations mécaniques.

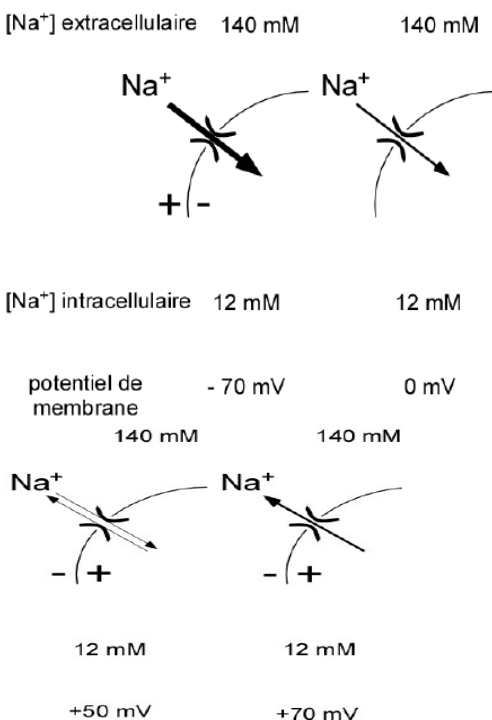
Lorsque ces canaux seront ouverts ils ne laisseront passer que certains ions, pas tous, car ils présentent une sélectivité, ils laissent passer soit des anions, soit des cations, pas les deux. Il n'existe qu'un seul type de canaux laissant passer les anions : les canaux chlore, alors qu'il y en a plus pour les cations : les canaux cationiques non-sélectifs, et les spécifiques : canaux potassiques, sodiques, et calciques.

Ils sont également caractérisés par d'autres propriétés biophysiques : la conductance (la facilité avec laquelle les ions traversent le canal), la probabilité d'ouverture (puisque le canal oscille entre les états ouverts/fermés), et la cinétique (qui correspond à la vitesse avec laquelle les canaux vont s'ouvrir ou se fermer). L'ensemble de ces propriétés va être associé au rôle physiologique que ces canaux vont avoir.

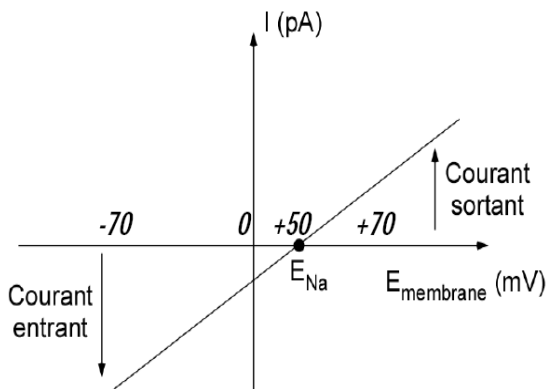
On prend l'exemple d'un canal sodique en situation physiologique, les ions ne sont pas présents dans les mêmes concentrations dans les différents compartiments : il y a beaucoup plus de Na^+ à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule.

Le potentiel transmembranaire est négatif à l'intérieur et positif à l'extérieur, et en moyenne au repos, il est de -70mV . Pour un ion, à travers une membrane au repos, il y aura deux gradients :

- un gradient chimique, qui correspond à la différence de concentration de l'ion de part et d'autre, pour le Na le gradient est entrant
- et un gradient électrique qui correspond à la différence de charge entre l'intérieur et l'extérieur, le Na étant chargé positivement, le gradient est également entrant



- A -70mV quand on ouvre le canal ionique, le gradient électrochimique est favorable à l'entrée de Na, le courant sera important.
- A 0mV il n'y a plus de potentiel transmembranaire, le gradient électrique est nul, mais le gradient chimique est toujours présent, lorsque le canal s'ouvre, le Na rentre
- Au dessus, le potentiel transmembranaire est positif, le gradient chimique est sortant, le gradient chimique est entrant et à $+50\text{mV}$, les 2 gradients vont être équivalents et s'annuler, il n'y aura pas de courant électrique
- Au dessus, à $+70\text{mV}$, le gradient électrique est si important qu'il prend le pas sur le gradient chimique, et lors de l'ouverture du canal, le Na va sortir.



Si l'on représente le courant qui passe à travers ce canal, avec ces concentrations, de part et d'autres en fonction du potentiel de la membrane plasmique, on obtient une courbe Courant/Voltage, on voit ce qui a été dit plus haut, à 70 mV : gradient électrochimique au plus fort en faveur d'un courant entrant, +50mV les deux courants s'annulent, à +70mV le courant s'inverse et sortant.

Le potentiel pour lequel il n'y a pas de courant passant à travers le canal (ici +50mV) est appelé potentiel de repos de l'ion, qui dépend de plusieurs paramètres, notamment les concentrations de part et d'autre de la membrane.

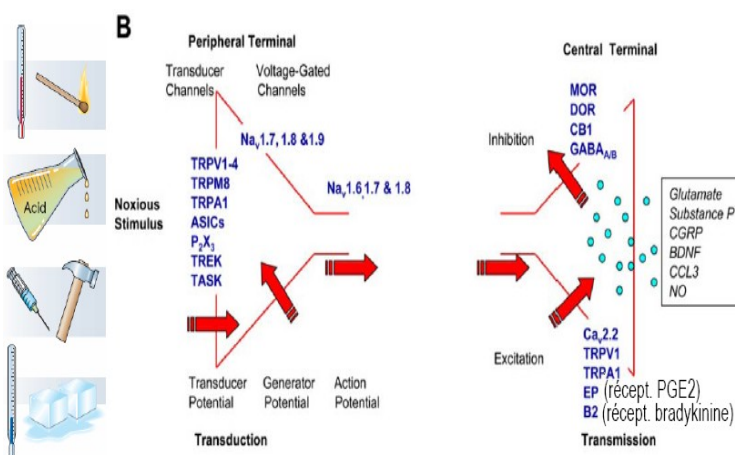
Ce potentiel d'équilibre de l'ion est intéressant, car il va nous indiquer ce qui va se passer lorsqu'un canal sera ouvert, et si le courant va être entrant ou sortant, et son amplitude. Le potentiel de repos est de -70mV, on ouvre un canal sodique et on voit que la différence du potentiel de membrane par rapport au potentiel ionique de repos est importante, et sera en faveur d'un important courant entrant sodique.

On s'aperçoit que selon les ions, la situation ne sera pas la même, car les potentiels de repos ne sont pas les mêmes.

Cela va se traduire sur l'activité du neurone par hyperpolarisation de la membrane plasmique lors de l'ouverture d'un canal chlore ou potassique, le potentiel de repos de la membrane sera stabilisé ; alors que l'ouverture d'un canal sodique ou calcique aura tendance à dépolariser la membrane, par entrée de cations, et le potentiel de membrane va se rapprocher du seuil de déclenchement des PA, et donc la génération d'un signal électrique.

Ces phénomènes se déroulent ainsi la plupart du temps, mais les valeurs des potentiels de repos dépendent des concentrations ioniques intracellulaires et extra-cellulaires, et si l'homéostasie des ions n'est pas maintenue, on peut tout à fait avoir une modification du comportement des canaux ioniques, ce qui peut se passer parfois pour le chlore, le chlore, en entrant dans la cellule, aura tendance à hyperpolariser, et si l'on modifie les concentrations de Cl⁻, et que le potentiel de repos se retrouve de l'autre côté du potentiel de membrane, le courant va devenir excitateur.

Les nocicepteurs sont activés au delà d'un certain seuil, ils possèdent des récepteurs et des canaux ioniques particuliers, qui vont permettre cette réponse à haut-seuil, contrairement aux mécanorécepteurs, qui vont répondre à des seuils beaucoup plus bas.



On retrouve ici le neurone nocicepteur avec ses deux terminaisons, et on a ici quelques canaux ioniques impliqués dans les différentes étapes de la nociception, transduction, transmission...

Ici, on a quelques exemples de canaux sensibles à des stimulations chimiques, mécaniques et thermiques. Ces derniers vont être capables de s'ouvrir avec la température pour générer des potentiels de récepteurs, pour transformer ces différents types de stimulations en signal électrique, ces signaux doivent être suffisamment importants pour dépasser le seuil de déclenchement par des PA portés par des canaux sodiques voltage-dépendants qui vont le générer et le transmettre.

Et au niveau de la terminaison synaptique, d'autres canaux, en particulier calciques, vont permettre de libérer les neurotransmetteurs, comme le glutamate, et cette libération de NT est sous la dépendance de signaux excitateurs ou inhibiteurs (notamment les récepteurs aux opiacés ou au GABA).

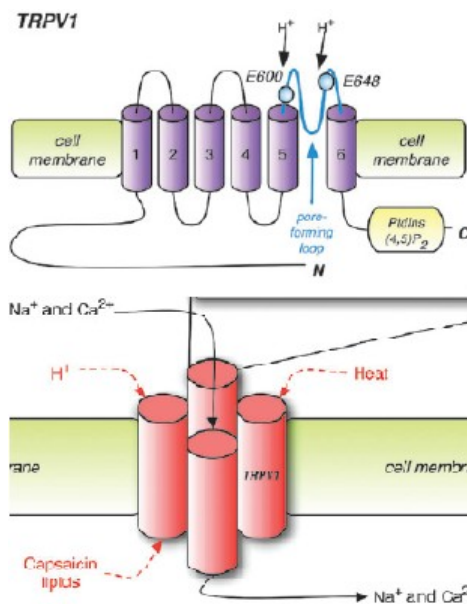
On va ainsi prendre des exemples de canaux impliqués dans la transmission et la transduction, auxquels sont associés des pathologies liées à des mutations, soit qui sont très impliqués dans la douleur et qui sont la cible de molécules analgésiques.

B/ Les canaux ioniques impliqués dans la transduction

La nociception mécanique peut correspondre à des stimuli externes (coup, coupure), mais également internes (contractions, œdème, tumeur) qui se différencient de la perception tactile.

La nociception chimique correspond :

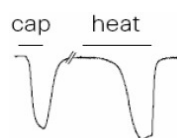
- rarement à des stimuli rarement exogènes, comme une pique d'insecte, des agents irritants, du citron sur une plaie,
 - et plus fréquemment endogènes, comme des composés libérés par des cellules lésées, immunitaires ou inflammatoires, et vont pouvoir activer les nocicepteurs pour générer directement un signal douloureux, soit favoriser la perception douloureuse.
- Parmi ces molécules on peut citer des molécules comme les protons, l'ATP, la 5-HT, le NO, les facteurs de croissance, les cytokines pro-inflammatoires, les chimiokines, les neuropeptides, et les médiateurs pro-inflammatoires. Ce qui forme une soupe complexe qui va activer chimiquement les neurones.



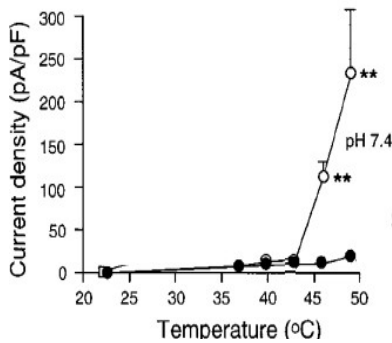
On va voir un exemple représentatif de canal ionique impliqué dans la transduction thermique, le canal TRPV1 (de la famille TRP Transient Receptor Potential, et de la sous-famille V1) composé de plusieurs domaines transmembranaires (les canaux ioniques étant toujours organisés par des arrangements symétriques avec, au milieu, un pore ionique avec 4 sous-unités indépendantes pour former ce pore), dont l'ouverture est dépolarisante, ce canal va laisser passer du Na⁺, du Ca⁺⁺ et un peu de K⁺.

Les canaux de la famille TRP est impliqué dans beaucoup de phénomènes sensoriels, comme la vision, l'audition...

TRPV1 est connu d'un point de vue moléculaire depuis plus d'une dizaine d'années, et on le connaissait avant, car il était activé par des molécules naturelles qu'on appelle les vanilloïdes, qui sont les composants des piments, et notamment par la capsaïcine est le composant actif du piment rouge.

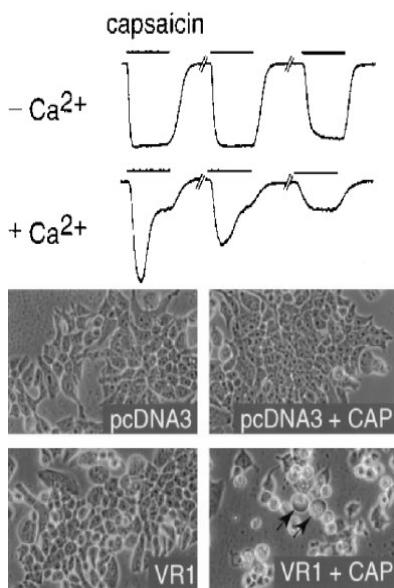


Lors de l'ingestion de piment, le sujet ressent une brûlure car la capsaïcine va activer TRPV1 qui est également un récepteur thermique, de même l'ingestion d'un menthe va activer des récepteurs au froid via le menthol. Le canal TRPV1 est présent uniquement dans les neurones nocicepteurs, il est sensible à la capsaïcine et à la température.



En mettant de la capsaïcine, le canal s'ouvre et on observe un courant, idem à température élevée (<40°C). De plus le seuil du canal est bien de 43°, on a bien un canal qui est un excellent candidat pour être un récepteur aux températures chaudes douloureuses. Ce canal est également activé par d'autres types de stimulations : par les protons (pH acides) et par certains lipides, ce canal va être modulé par plusieurs éléments présents dans la « soupe inflammatoire » décrite plus haut.

La capsaïcine est connue et utilisée depuis longtemps comme analgésique, ce qui semble paradoxal puisque la molécule active un canal excitateur impliqué dans la douleur. Ce paradoxe peut être expliqué de 2 façons :



- Dans des conditions contrôlées, c'est à dire lorsque il n'y a pas de Ca^{2+} la capsaïcine active le canal TRPV1, et à chaque fois qu'on active le canal, le niveau d'activation reste le même. Alors que dans des conditions physiologiques (c'est à dire avec du Ca^{2+} dans le milieu) plus on active ce canal, moins il va être activé, il va être désensibilisé. La douleur sera importante au départ, puis par désensibilisation, la douleur n'apparaîtra plus.
- De plus, lorsque l'on met en culture des cellules, qu'on leur fait exprimer (VR1) ou non (*control* : pcDNA3) de manière artificielle TRPV1 et qu'on inclut dans le milieu de la capsaïcine pendant plusieurs heures :
 - Pour les cellules *control*, la présence ou non de capsaïcine ne change rien
 - Pour les cellules exprimant TRPV1, la présence de capsaïcine entraîne la mort cellulaire, au bout de quelques heures, par entrée massive de calcium à l'intérieur de la cellule, ce qui est délétère.

Ce phénomène va se produire au niveau des fibres cutanées, lorsque l'on injecte de manière répétée de la capsaïcine, et que les fibres assimilent chroniquement de la capsaïcine, il n'y aura pas nécessairement une mort cellulaire mais une dégénérescence des fibres nerveuses directement exposées à la capsaïcine, mais si l'on arrête cette exposition les fibres auront tendance à repousser et le sujet regagnera en sensibilité.

Ce même phénomène explique également le fait que les personnes qui mangent très épicé ne sentent plus de douleur ou la sensation de brûlure, car à force de manger épicé, une partie des fibres nerveuses présentes dans la bouche vont dégénérer.

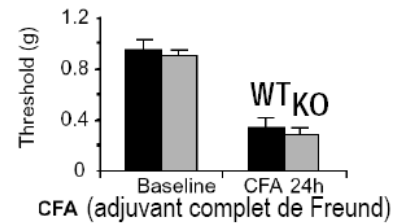
Ainsi par ces deux phénomènes (désensibilisation et dégénérescence des fibres nerveuses) on peut expliquer l'effet paradoxal de la capsaïcine qui peut avoir un effet analgésique alors qu'elle est une molécule proalgique.

Pour démontrer qu'il s'agit bien d'un récepteur à la chaleur douloureuse, on génère un animal transgénique, on lui enlève le gène d'intérêt et on regarde son phénotype.

Donc, on a « enlevé » TRPV1 et on a regardé sa sensibilité aux stimuli mécaniques et thermiques, dans des conditions physiologiques et en générant, au niveau de la patte, une inflammation artificielle.

Pour tester la sensibilité mécanique on utilise des filaments de force calibrée qu'on applique sur la patte et lorsque la souris retire la patte, on considère qu'il s'agit du seuil douloureux, plus elle va avoir un seuil de bas plus elle va retirer pour des poids faibles, idem dans l'autre sens.

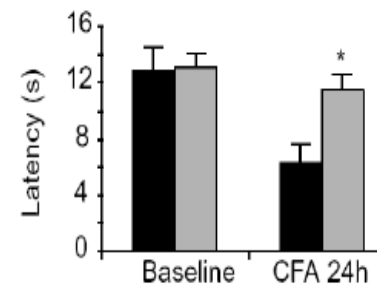
Si l'on compare le comportement des souris sauvages et celles qui ne présentent plus de canal TRPV1, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de différence de comportement avec ou sans inflammation induite, ce canal n'est pas impliqué dans la perception mécanique.



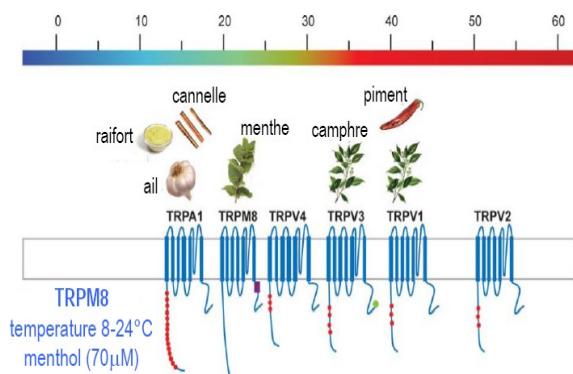
Pour tester la sensibilité thermique, on pose la souris sur une plaque à 50°C, et on calcule le temps au bout duquel la souris saute ou retire la patte. Plus le temps est élevé, moins la souris aura mal, donc plus son seuil sera haut, idem dans l'autre sens.

Si l'on compare les histogrammes des temps de latence chez les deux types de souris, on remarque qu'à l'état de base (sans inflammation) que la sensibilité est identique chez les souris sauvages et TRPV1-KO, ce qui semble étrange puisque l'on pensait avoir un récepteur aux températures nocives, exprimé dans les bons neurones, activés aux bonnes températures, et chez la souris il ne se passe rien à l'état normal.

Mais lorsqu'il y a une inflammation, on note une différence, la souris sauvage va devenir hypersensible, son seuil de sensibilité va diminuer, ce qui correspond à une hyperalgésie thermique inflammatoire. Mais la souris TRPV1-KO a un seuil de sensibilité comparable aux situations non-inflammatoires, la souris perd cette hyperalgésie thermique inflammatoire.



A priori, ce canal aurait un rôle important dans les conditions inflammatoires pour les stimulations thermiques, mais pas aussi essentiel dans les conditions de base, suggérant l'existence d'autres canaux qui sont des récepteurs aux températures douloureuses dans les conditions de base.



En explorant la famille des TRP, on s'aperçoit qu'il y a au moins 6 canaux TRP exprimés dans les nocicepteurs, et sensibles aux températures chaudes ou froides. On retrouve TRPV1 qui est sensible aux composants actifs du piment rouge, un autre canal sensible aux températures élevées (TRPV2), d'autres à des températures plus modérées (TRPV3), et des récepteurs au froid, en particulier TRPM8 activé par le menthol (TRPM8 est un équivalent de TRPV1 pour le froid), et TRPA1 qui est activé par d'autres stimulations que la température, notamment chimiques.

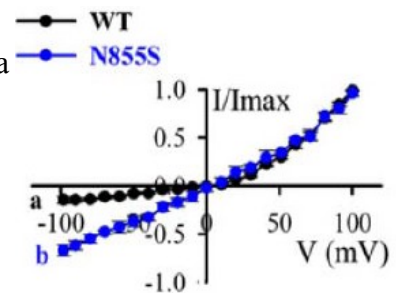
Ainsi, un seul stimulus va pouvoir activer toute une famille de canaux, mais ils peuvent être activés par d'autres stimuli : les protons et certains lipides pour TRPV1, les agents irritants pour TRPA1, on parle de canaux polymodaux. Sont indiqués ci-contre les différents canaux TRP, leurs seuils de température et les autres types de stimuli (capsaïcine, pH, lipides pour TRPV1, les réactifs chimiques pour TRPA1, l'hypertonicté pour TRPV4...) , et les fonctions associées à ces canaux.

Channel	Thermal threshold	Function and phenotype
TRPV1	≥43°C capsaicin, pH, lipids	Involved in noxious heat detection and mediates thermal hyperalgesia under inflammatory conditions
TRPA1	≤17°C reactive chemicals intra. alkalinization	sensitivity to environmental irritants, mechanical stress; inflammatory and neuropathic pain
TRPV2	≥53°C	Responds to noxious heat in heterologous systems; upregulated during inflammation
TRPV3	≥33°C camphor	Involved in warm and noxious heat detection
TRPV4	≥25°C hypotonicity endogenous lipids	osmosensor, mechanical stress?
TRPM8	≤23°C menthol	Role in the detection of innocuous and noxious cold sensations

L'existence de toute une famille de canaux explique le fait que lorsqu'il y a perte de fonction d'un canal, la perte de sensibilité douloureuse ne disparaît pas tout le temps, mais seulement dans certaines particulières. Cela montre également que ces canaux ne joueront pas le même rôle à l'état basal et pathologique (*exemple de TRPV1 en condition inflammatoire*).

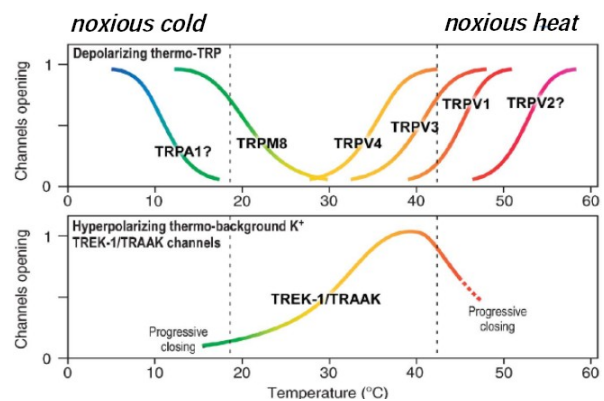
On aurait pu s'attendre à ce que des mutations dans ces canaux puissent être associés à des pathologies liées à la douleur, mais il n'en existe que très peu, en particulier des canalopathies (pathologies associées aux canaux ioniques) et TRPA1 a été récemment associé à un syndrome douloureux qui est une hypersensibilité à la douleur.

Lorsque l'on a étudié plusieurs familles touchées par cette hypersensibilité à la douleur (*Familial Episodic Pain Syndrome*), on a recherché quel était le gène muté, on a trouvé TRPA1. Et quand on a exprimé le canal muté dans une cellule, on mesure le potentiel de repos de la membrane (cellule avec canal muté en bleu) et on s'aperçoit que le canal muté va être 5 fois plus actif que le canal sauvage : il s'agit d'une mutation gain-de-fonction. Ce qui explique que les personnes porteuses de cette mutation ont une sensibilité douloureuse plus importante.



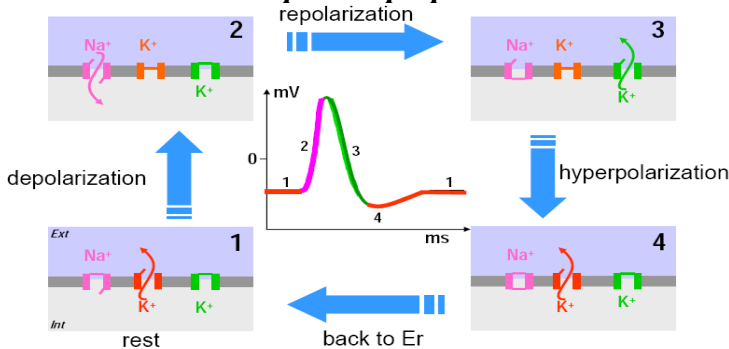
Tous les canaux, y compris en dehors de la famille TRP (comme les senseurs à l'ATP, aux protons...) et sont présents dans les mêmes neurones, il ne faut pas les voir individuellement, mais comme fonctionnant ensemble, à l'instar d'un orchestre symphonique, si l'un d'eux est défectueux, le fonctionnement devient moins harmonieux jusqu'à tomber dans la pathologie.

On a donc un exemple de fonctionnement concerté des canaux ioniques, la famille des TRP excitateurs (avec en abscisse la température et en ordonnées l'activité des différents canaux) et en dessous les canaux K⁺ inhibiteurs. Le fonctionnement de ces canaux est en miroir avec les canaux TRP, ils sont très actifs dans la gamme de température non-douloureuse et se ferment au-delà, en jouant sur l'excitation et l'inhibition, on est capable de moduler l'excitabilité des nocicepteurs au degré près.



Si l'on augmente l'activité d'un canal, et qu'on diminue l'activité d'un autre, on va être capable d'obtenir un nocicepteur qui activé normalement à 42° physiologiquement, va être activé à 37°... Tous ces canaux ioniques fonctionnent en bonne intelligence, les uns avec les autres, et un canal n'existe pas tout seul, et ne fonctionne que grâce à la présence d'autres canaux

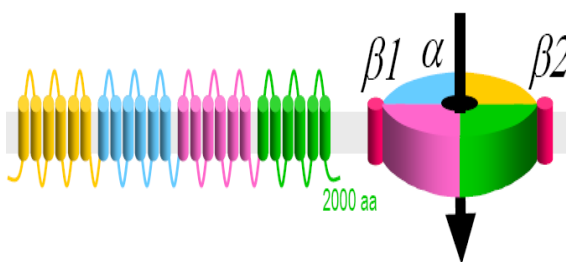
C/ Les canaux ioniques impliqués dans la transmission



Un PA fonctionne ainsi : à l'état de repos les canaux potassiques sont ouverts, puis lors du passage du PA la membrane va être dépolarisée, les canaux sodiques voltage-dépendants vont s'ouvrir et seront responsable de la phase ascendante du PA, les canaux potassique voltage-dépendants vont s'ouvrir et seront responsables d'une repolarisation, et le système retourne à l'état de repos.

1. Les canaux sodiques

Du fait de leur rôle central dans l'excitabilité neuronale, musculaire et cardiaque, les canaux VGSC (Voltage-Gated Sodium Channel = canaux sodiques Voltage-dépendants) ont été largement étudiés, ils sont responsables de la génération et de la propagation des signaux électriques. Physiologiquement, ils ont été parmi les premiers étudiés, en termes de propriétés fondamentales, au départ sur l'axone de calmar. Il s'agit des premiers canaux voltage-dépendants qui ont été clonés, et ce sont d'importantes cibles thérapeutiques, notamment des anti-arythmiques, des antiépileptiques et de certains anesthésiques...



La structure des canaux sodiques est différente de celle des canaux TRP, le canal est composé de 2000 AA, sur 4 domaines arrangés symétriquement autour du pore, avec des sous-unités accessoires. Ces canaux sont également sensible à une toxine, la tétrodotoxine présente dans un poisson, le tétodon ou fugu, et produite par des bactéries hébergés, la tétrodotoxine va pouvoir ainsi bloquer la plupart des canaux sodiques.

La famille des VGSC comporte 9 membres, seuls les canaux $Na_v1.1/Na_v1.3/Na_v1.6/Na_v1.7/Na_v1.8$ et $Na_v1.9$ sont impliqués dans la douleur, et plus particulièrement les trois derniers.

$Na_v1.8$ et $Na_v1.9$ sont spécifiques des nocicepteurs, ce qui est intéressant à la fois d'un point de vue fonctionnel mais également thérapeutique, puisque cette spécificité aux nocicepteurs permet d'éviter les effets indésirables, notamment au niveau du cœur et du cerveau. De plus, alors que la plupart des VGSC sont sensibles à la tétrodotoxine, $Na_v1.8$ et $Na_v1.9$ ne le sont pas, ils sont dits tétrodotoxine-résistants (TTxr). Ces TTxr, présents dans les nocicepteurs, possèdent un seuil d'activation plus important que les TTxs, ce qui est en adéquation avec le fait que les nocicepteurs sont des neurones à haut, la stimulation doit être suffisamment forte pour les exciter.

Le canal $Na_v1.7$ est sensible à la tétrodotoxine, et est associé à des canalopathies retrouvées chez l'Homme, qui s'expriment dans les sens : chez certains individus, la mutation de ce canal entraînait une exagération de la douleur, à l'instar de la mutation sur TRPA1, il s'agit de mutation gain-de-fonction, associées à une érythromélgie. Chez d'autres familles, on a retrouvé des mutations différentes, cette fois-ci perte-de-fonction, le canal n'est plus actif, ces patients dépourvus de canaux $Na_v1.7$ présentent une insensibilité congénitale à la douleur.

L'insensibilité congénitale à la douleur peut être causée par 2 phénomènes :

- le système est présent mais un composant ne fonctionne pas, donc le système ne marche pas
- ou le système n'est pas présent par absence ou arrêt du développement des nocicepteurs.

Ces insensibilités montrent l'intérêt de tels systèmes, en effet, les personnes dépourvues de sensibilité à la douleur, on une espérance de vie faible, la douleur, ayant avant tout un rôle d'alarme.

2. Les canaux calciques

Les canaux calciques voltage-dépendants possèdent la même structure que les VGSC, ce sont des grosses protéines avec 4 domaines équivalents organisés symétriquement, avec 2 sous-unités accessoires.

Schématiquement, il existe trois types de canaux calciques :

- les canaux Ca^{++} présents dans les corps cellulaires des neurones, ils vont permettre l'entrée de Ca^{++} qui va permettre d'induire la transcription de certains gènes
- les canaux Ca^{++} de type N sont intéressants car ils sont présents au niveau de la synapse, dans le SNC, ce canal va recevoir le PA qui passe le long de l'axone du nocicepteur et va s'ouvrir, en réponse au PA, et permettre la libération de NT.
- Les canaux de type T sont présents dans les dendrites et dans les corps cellulaires et sont responsable de la modulation de l'excitabilité cellulaire.

Molécule/ nom	Cible moléculaire	Indication(s)	Statut clinique
Ziconotide (ω -conotoxine MVIIA) / Prialt®	N-type	neuropathic, Cancer, HIV	clinical
Gabapentin/ Neurontin®	$\alpha 2\delta 1$ and $\alpha 2\delta 2$ subunits	neuropathic, cancer, diabetic, migraine trigeminal and post-herpetic neuralgia	clinical
Ethosuximide/ Zarontin®	T-type	migraine	clinical
ω -conotoxine CVID (AM-336)	N-type	neuropathic	Phase II

Ces canaux sont la cible d'antiépileptiques utilisés contre la douleur, comme la gabapentine ou la prégabaline, qui vont agir directement sur les canaux ou indirectement sur les sous-unités régulatrices.

Afin d'illustrer l'intérêt de ces canaux calcium, il y a ici différentes molécules, la plupart utilisées en clinique, et qui vont agir sur les canaux calciques et sont utilisées contre certains types de douleurs notamment les douleurs neuropathiques, contre lesquelles les morphiniques sont peu efficaces.

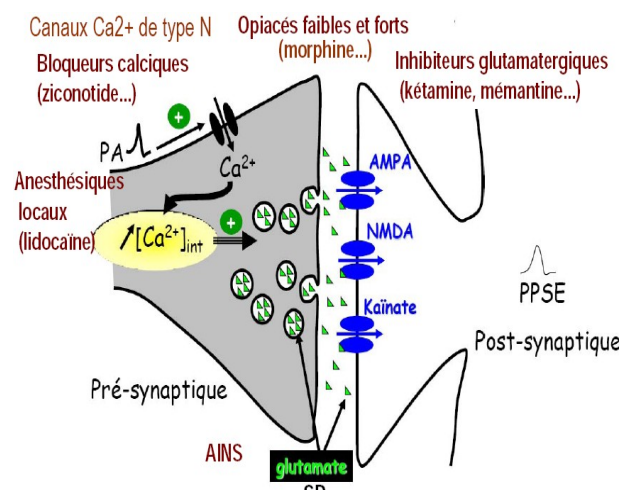
La synapse centrale au niveau de la moelle épinière est typique des synapses présentes dans le SNC, avec la terminaison pré-synaptique, et la terminaison post-synaptique avec le neurone dans la ME. Le PA arrive, et va ouvrir le canal Ca^{++} de type N, ce qui va augmenter la concentration intracellulaire de Ca^{++} et libérer les NT.

Le NT excitateur principal est le glutamate, avec parfois libération d'autres NT comme la substance P, qui vont activer des récepteurs en post-synaptique qui sont de 2 types, Kainate et AMPA, et NMDA qui est peut être impliqué en cas de situation pathologique.

On va avoir transmission du message qui va remonter vers les centres supérieurs.

Du fait de l'importance de cette transmission de l'information, un grand nombre de molécules analgésiques vont cibler la moelle épinière :

- les bloqueurs calciques (contre les canaux de type N),
- les anesthésiques locaux qui, en bloquant l'arrivée des PA, vont bloquer la transmission,
- les AINS, (voir après),
- les inhibiteurs glutamatergiques qui vont bloquer les récepteurs en post-synaptique (kétamine ou mémantine),
- et des molécules, comme les opiacés, qui vont être responsables de modulation en pré-synaptique et en post-synaptique.



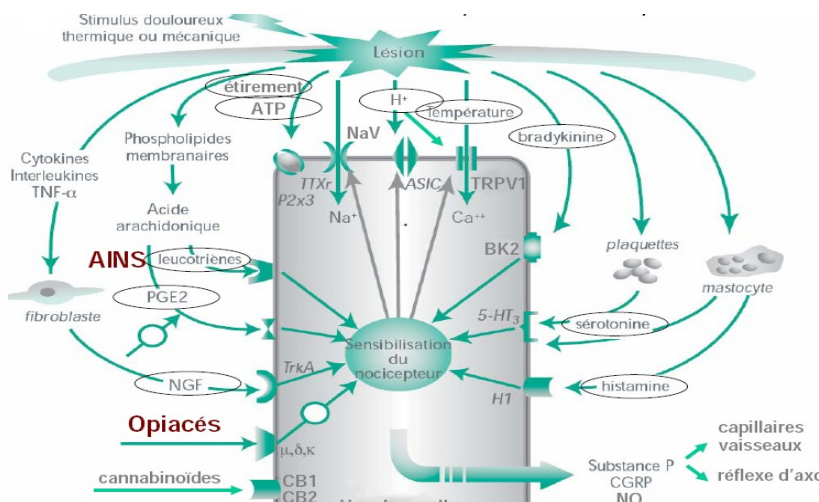
III/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

Le système de la nociception est très dynamique, l'inflammation, une lésion nerveuse, ou une quelconque situation pathologique entraînant une modification du système, qui peut se traduire par un décalage de la courbe de la perception de la douleur, avec apparition d'une hyperalgésie ou d'une allodynie.

On revient sur la notion de nocicepteurs chimiques activés par les différents médiateurs chimiques qui proviennent des tissus lésés, des cellules immunitaires recrutées (*macrophages, lymphocytes, plaquettes, mastocytes*), des tissus environnants (*fibroblastes, kératinocytes et cellules gliales et l'on s'aperçoit de plus en plus que les différents types cellulaires communiquent entre eux, ainsi, certains kératinocytes expriment des canaux TRP*), de la circulation, des afférences nerveuses elles-mêmes ou des nerfs sympathiques.

Parmi ces médiateurs, on retrouve : des petites molécules (H^+ , ATP, 5-HT, NO) des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6...), des chimiokines, certains neuropeptides (Substance P, CGRP...), des médiateurs pro-inflammatoires (histamine, prostaglandines...), certains facteurs de croissance et protéases.

L'ensemble de ces molécules vont agir sur les nocicepteurs, soit pour l'activer directement, soit pour le sensibiliser, soit pour réveiller certains nocicepteurs qui sont silencieux à l'état de repos, et qui peuvent être activés dans certaines conditions (inflammation).



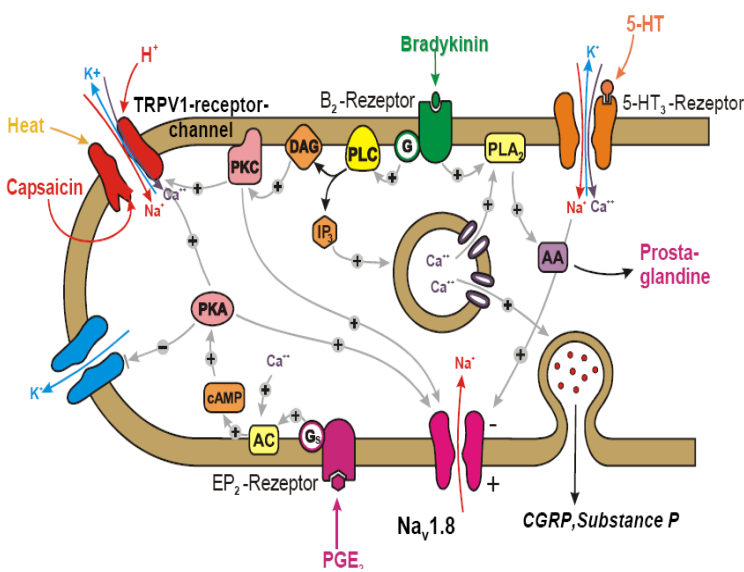
Ces mêmes molécules sont représentées ci-contre. Le rectangle gris représente la fibre nerveuse dans la peau, au dessus se trouve la lésion.

On retrouve ainsi les différentes molécules, et au niveau de la fibre, les canaux cités plus haut comme TRPV1, et d'autres également impliqués dans la douleur, mais également des récepteurs de type RCPG pour les différents médiateurs, et qui sont associés à des cascades de signalisation.

Ainsi, on peut voir que l'ATP, les protons qui vont être présents au de site de réaction tissulaire, les PGE2 provenant de l'acide arachidonique, le NGF des fibroblastes, la 5-HT et l'histamine des mastocytes et des plaquettes... vont agir sur la fibre, soit directement, par ouverture des canaux ioniques et excitation de la fibre, soit en agissant sur des récepteurs, qui vont induire des cascades qui vont permettre d'augmenter l'activité des canaux.

De plus, on a mis en évidence que la fibre nerveuse sécrétait un certain nombre d'éléments, comme le CGRP ou la substance P ou le NO, qui vont agir sur des fibres ou des capillaires environnants, tout cela est sous l'influence inhibitrice, en particulier des opiacés.

On va voir comment le canal TRPV1 est modulé selon les conditions de sensibilisation. La présence de cette « soupe de molécules » va générer une sensibilisation périphérique.



La bradykinine va se lier à son récepteur membranaire et générer une cascade de signalisation avec formation de protéine kinase C. Les prostaglandines vont activer une autre voie (type RCPG/ Adénylate Cyclase/AMPC) qui va entraîner la formation de protéine kinase A.

PKA et PKC vont phosphoryler TRPV1, mais également Na_v1.8 (VGSC TTxr spécifique des nocicepteurs), ce qui va augmenter l'activité de ces canaux, et augmenter l'excitation des nocicepteurs. Ces PK vont également phosphoryler les canaux potassium inhibiteurs, ce qui va diminuer leur activité.

Ainsi en augmentant l'activité des canaux excitateurs et en bloquant celle des canaux inhibiteurs, la terminaison nerveuse va être hyperexcitable. Cela va se traduire par le fait qu'une stimulation donnée aura des répercussions beaucoup plus importantes, et générera un signal beaucoup plus fort, ce qui correspond à la situation de sensibilisation périphérique.

Il existe également un phénomène de sensibilisation centrale, au niveau de la moelle épinière. Lors de lésions, tissulaires ou nerveuses, on remarque que la moelle va générer un signal plus fort. Quand on stimule de manière importante, au niveau des afférences, le signal généré est proportionnel à la stimulation de départ. Lorsque l'on stimule de manière identique mais répétée, pour mimer une lésion périphérique chronique, la réponse devient de plus en plus importante, il existe donc un système d'amplification avec une sensibilisation centrale, où le signal qui va remonter vers les centres supérieurs va être beaucoup plus important dans ces conditions.

Ce phénomène de sensibilisation central va être porté par plusieurs mécanismes.

D'abord, la facilitation synaptique (similaire au mécanisme de potentialisation à long terme dans le cerveau qui sont importants, notamment dans la mémoire) qui correspondent à des modifications de la fonction synaptique, suite à des situations particulières, la transmission synaptique va être plus efficace, avec une synthèse accrue de NT et de leurs récepteurs.

Il y aura également des modifications de l'expression de certains gènes, ce qui va soutenir ces phénomènes de sensibilisation centrale.

De plus, à travers la théorie du « gate control », on a vu que la transmission de l'information douloureuse était une balance entre excitation et inhibition, il y aura une perte de l'inhibition, l'inhibition tonique, celle présente en situation physiologique, va disparaître, l'excitation va prendre le pas, et la douleur sera plus importante.

Cette perte d'inhibition tonique est due à plusieurs facteurs, comme l'excitotoxicité par sécrétion trop importante de glutamate, qui va détruire certains neurones, notamment les interneurons inhibiteurs GABAergiques ou glycinergiques qui sont particulièrement sensibles.

La perte d'inhibition est également associée à l'homéostasie du chlore, on a vu plus haut, que selon le potentiel de repos de l'ion et sa différence avec le potentiel de membrane, le courant ira dans un sens ou dans l'autre; dans certaines situations, notamment dans le cadre des douleurs neuropathiques, dans les neurones de la moelle, l'homéostasie du Cl va changer ainsi que le sens du courant. Lorsque l'on active des interneurons inhibiteurs, la libération de GABA va activer ces canaux Cl, ce qui va hyperpolariser le neurone post-synaptique, si le sens du courant est modifié, l'activation des canaux Cl va entraîner une dépolarisation du neurone, et donc une excitation. Il y aura, à la fois une perte d'inhibition, mais également la transformation de circuits inhibiteurs en circuits excitateurs.

Enfin, la sensibilisation centrale repose sur le phénomène de recablage, les fibres nociceptives arrivant sur la moelle vont avoir des connexions pré-établies au niveau de la partie superficielle des cornes postérieures.

Dans des situations pathologiques, les fibres A β (non-nociceptives) vont se connecter différemment, ou les circuits présents dans la moelle épinière seront modifiés, ce qui va se traduire par le fait qu'un mécano-récepteur, responsable de la sensation tactile, va devenir nocicepteur, et générera des douleurs. Il y aura donc des hyperalgésies (*NDLR : au vu de la description, j'aurais dit « alloynie »*) mécaniques associées au fait que les mécano-récepteurs vont acquérir un phénotype douloureux.

Ainsi le système va être modifié, de telle façon que l'activité des nocicepteurs sera augmentée et certains mécano-récepteurs vont devenir nocicepteurs.

L'association des sensibilisations centrale et périphérique explique le décalage de la courbe de la perception de la douleur, car l'ensemble du système se retrouve amplifié, une même stimulation générera une douleur plus forte, la sensibilisation périphérique amplifiera les signaux douloureux et la sensibilisation centrale permettra de laisser passer beaucoup plus d'informations nociceptives vers les centres supérieurs.

IV/ PHARMACOLOGIE DE LA DOULEUR

A/ Généralités sur les analgésiques

Les principales molécules utilisées contre la douleur sont : la morphine (1803) , les AINS (1893), et le paracétamol (1899), on voit qu'il s'agit de molécules utilisées depuis longtemps.

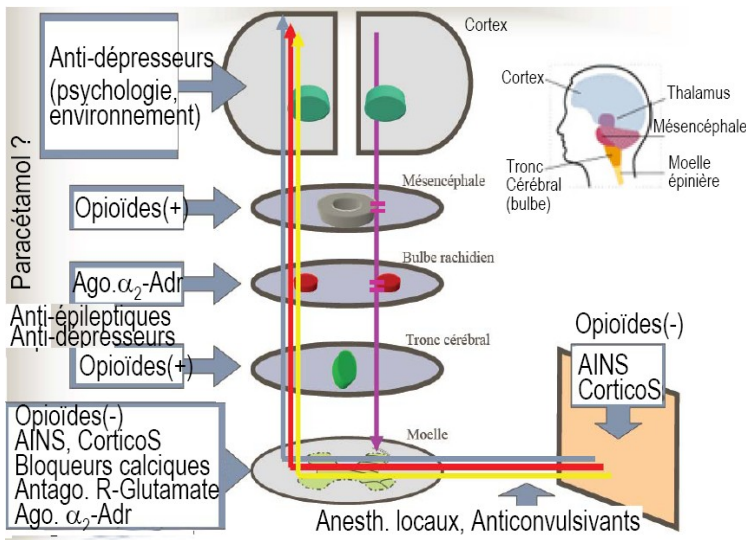
Plus récemment, sont apparues d'autres molécules, qui ne sont pas de nouvelles molécules, mais des applications nouvelles de molécules préexistantes, les antidépresseurs (duloxétine, amitrypilline) ou les antiépileptiques qui agissent sur les canaux calciques et sodiques voltage-dépendants.

On s'est rendu compte que ces molécules utilisées contre d'autres pathologies, pouvaient être bénéfiques sur la douleur, notamment neuropathique, contre laquelle les antalgiques conventionnels, en particulier les analgésiques, ne sont pas efficaces.

Il existe d'autres antalgiques à action spécifique :

- les anesthésiques locaux et leurs apparentés comme la lidocaïne,
- les inhibiteurs glutamatergiques type-Kétamine,
- du fait de la balance excitation/inhibition, en activant avec les agonistes α_2 adrénergiques (clonidine) on active les voies inhibitrices
- les bloqueurs calciques, comme le ziconotide qui est administré dans la moelle

Les analgésiques sont administrable de différentes manières, certains par voie orale, d'autres directement en intra-thécal (le plus souvent pour éviter les effets secondaires), d'autres seront administrés localement.



Si l'on reprend les mêmes molécules et qu'on les replace dans la voie nociceptive :

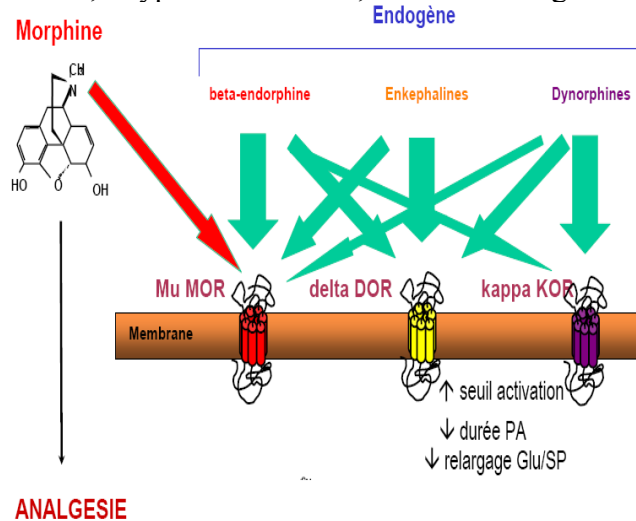
- on voit qu'en périphérie, les AINS et certains corticostéroïdes, puisque, pour lutter contre la douleur, on peut bloquer la production des molécules les plus actives (AINS par blocage de COX2, avec diminution de PGE2)
- si le signal douloureux est tout de même produit on va bloquer la transmission électrique par des anesthésiques locaux ou des antiépileptiques

- on peut bloquer au niveau de la moelle par des inhibiteurs des canaux calciques avec une diminution de la sécrétion de NT, on peut bloquer les récepteurs au glutamate, on peut mettre des agonistes α_2 adrénergiques pour stimuler les voies descendantes inhibitrices, des opiacés, mais également des AINS pour diminuer la production de molécules inflammatoires
- en supra-spinal, on va également avoir une action des opiacés, des α_2 adrénergiques, mais aussi des antiépileptiques et des antidépresseurs (sans que l'on connaisse le mécanisme d'action)
- Au niveau du cerveau, les antidépresseurs agissent également en sachant que les doses utilisées contre la douleur sont beaucoup plus faibles que celles utilisées contre la dépression, et agissent par un mécanisme différent.
- Le paracétamol, bien qu'il soit connu et commercialisé depuis longtemps, son mécanisme d'action n'est toujours pas connu.

B/ Les opioïdes

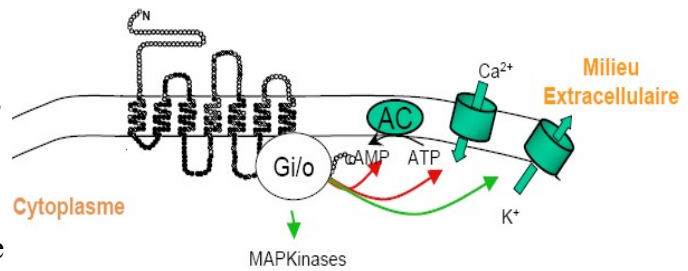
Les opiacés, avec les AINS, sont les molécules de choix, et restent le standard contre la douleur, bien que contre certaines, notamment la douleur neuropathique, ils soient peu efficaces.

Le système des opiacés est un système endogène avec des ligands et des récepteurs. Il s'agit d'un système qui interagit avec la douleur à différents niveaux. Les récepteurs aux opioïdes sont des RCPG, 3 types sont connus, et il existe également plusieurs types de peptides opioïdes.



Ces différents types appartiennent, soit aux enképhalines, soit aux endorphines, soit aux dynorphines, il en existe un 4^e type l'orphanine qu'on ne traitera pas. Ces peptides sont dérivés de différents précurseurs (contrairement à la plupart des neuro-peptides, qui sont souvent issus de quelques grands précurseurs), ils sont présents dans l'ensemble du SNC, pas seulement dans les voies nociceptives, ils agissent comme des NT ou des neuromodulateurs. Si l'on représente les trois familles principales de peptides endogènes et leurs récepteurs associés : μ (μ Opioid Receptor) δ (δ OR) κ (κ OR), les différents peptides n'ont pas de spécificité avec l'un de ces récepteurs mais ont une affinité meilleur pour l'un ou l'autre (la taille de la flèche étant corrélée avec l'affinité).

Ces récepteurs sont couplés à des voies de signalisation intracellulaires qui vont agir sur les canaux ioniques, notamment en activant les canaux potassium, et en bloquant les canaux calciques, le système sera hyperpolarisant, en pré- et en post-synaptique. Ces récepteurs aux opiacés sont également sensibles à la morphine et aux alcaloïdes du pavot.

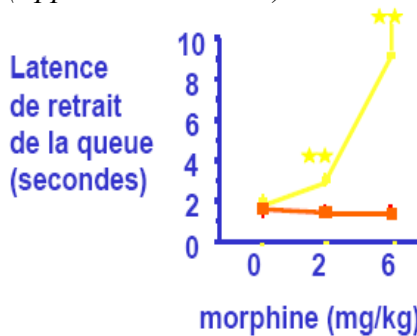


Ainsi, avec un tel complexe comprenant plusieurs peptides et récepteurs, et fonction? On peut se demander « quelles cibles moléculaires pour quelles fonctions ? » Les opiacés étant également impliqués dans d'autres fonctions, comme le stress, la dépendance...

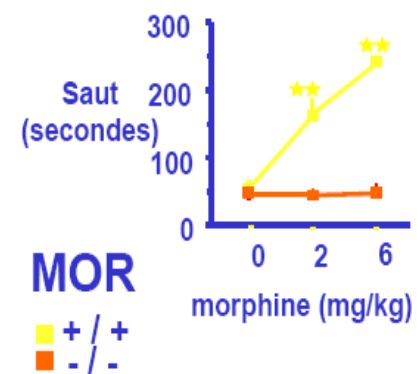
Pour cela, on va prendre un exemple d'un récepteur, inactivé chez la souris, et comment cette expérience peut nous donner des informations sur le rôle de ces récepteurs.

On prend l'exemple d'une souris chez qui, on a enlevé le récepteur μ , et on va voir comment elle va se comporter vis à vis d'une stimulation douloureuse et vis à vis de la morphine.

(Approche knock-out)



On effectue deux tests à la température : le premier consistant à tremper la queue de la souris dans de l'eau chaude et à mesurer le temps de latence avant le retrait de la queue, le deuxième consistant à mettre la souris sur une plaque chaude et à mesurer le temps de latence avant que la souris ne saute. Plus la souris est sensible, moins le temps de latence est important, et idem dans l'autre sens, et l'on injecte des doses croissantes de morphine, la morphine étant analgésique, plus le temps de latence doit être important.



Quand on injecte de la morphine à la souris sauvage, il y a une analgésie qui se développe, qui se manifeste par une augmentation du temps de latence. On effectue le même test chez la souris MOR KO, et on voit que la morphine n'a plus d'effet. Ce qui indique que le récepteur μ semble être le récepteur principal qui médie l'effet de la morphine *in vivo*.

On savait préalablement, par des expériences de fixation, que la morphine, était capable de se lier préférentiellement sur ce récepteur, mais on n'était pas certain, que ce récepteur μ était responsable de l'activité *in vivo*.

	μ	δ	κ
Endogenous peptides			
β -Endorphin	+++	+++	+++
Enkephalin	+	+++	/
Dynorphin	++	+	+++
Opiate drugs			
<i>Pure agonists</i>			
Morphine, Codeine	+++	+	+
Methadone	++	/	/
<i>Partial mixed agonists</i>			
Pentazocine	-	+	++
Buprenorphine	(+++)	/	--
Antagonist			
Naloxone	---	-	--

Si l'on regarde, les 3 types de récepteurs, les peptides endogènes, les affinités qui sont censées correspondre à ce que l'on a vu précédemment, et les autres molécules exogènes (synthétiques ou non), on voit qu'il y a pour les différentes molécules, des affinités différentes, il y a également des antagonistes comme la naloxone, longtemps utilisés lors des overdoses.

Ici sont présentés les différents effets fonctionnels associés aux récepteurs, à la fois les effets analgésiques et les autres : dépression respiratoire, constriction de la pupille, constipation, les effets sur l'humeur, la sédation... On voit que la situation est complexe, puisque les effets les plus forts sont associés aux récepteurs μ , qui sont également associés aux effets secondaires les plus importants, la stratégie va être de favoriser les effets analgésiques et de bloquer les effets secondaires, qui peuvent obliger à arrêter le traitement (*notamment la constipation, qui peut conduire au décès chez la personne âgée*).

	μ	δ	κ
Analgésia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+

C/ Développement de nouveaux analgésiques

Pour développer de nouveaux analgésiques, il existe deux stratégies possibles :

- La première passe par la recherche fondamentale, notamment par l'identification et la compréhension des canaux ioniques et leur implication dans la transmission et la transduction (ex : TRPV1, $\text{Na}_v1.7$...).

Si l'on est capable de bloquer ses canaux, on peut devrait être capable de développer de nouveaux analgésiques.

Pour identifier et comprendre les différents mécanismes, on utilise des modèles animaux, avec des cibles périphériques et/ou centrales, et permettant de développer de nouvelles classes d'analgésiques.

Beaucoup de molécules sont concernées par cette stratégie, mais à l'heure actuelle, peu de molécules ont abouties à des traitements, peu de molécules ont été identifiées de cette manière, cependant certaines sont toujours en développement.

Il existe de nouvelles classes thérapeutiques en plein développement, qui concernent plus la recherche fondamentale, on retrouve dans cette liste des molécules agissant sur les canaux ioniques :

- En agissant sur TRPV1, il y a obtention d'un effet analgésique soit en le bloquant (canal excitateur) ou en l'activant, il y a donc en développement des agonistes (qui vont générer au départ une brûlure, mais qui va estomper et faire disparaître la douleur) et des antagonistes.
- En agissant sur $\text{Na}_v1.7$ ou $\text{Na}_v1.8$; sur d'autres canaux impliqués dans la transduction, dont les canaux ASIC qui sont des cibles intéressantes ; les canaux calcium voltage-dépendants avec des molécules déjà existantes, mais la découverte de nouveaux canaux, avec de nouveaux rôles et donc de nouvelles molécules en développement ; les canaux récepteurs au glutamate, avec des antagonistes de ces récepteurs ; du fait de la balance excitation/inhibition, les agonistes GABAergiques, qui sont stimulateurs des voies inhibitrices, peuvent être utilisées,
- Enfin, un moyen de diminuer la douleur, est de diminuer la génération des molécules de la « soupe inflammatoire » à l'aide d'anticorps anti-TNF α ou anti-NGF, en bloquant ces molécules, on bloque l'activation du système, et la mise en place de la sensibilisation centrale et périphérique.

- L'autre voie concerne la recherche clinique, il s'agit de partir de molécules dont l'efficacité, contre la douleur ou non, est déjà connue.
Cela concerne les nouvelles indications, de nouvelles formulations. *Auparavant les opiacés étaient administrés en une seule injection, avec des doses élevées pendant très peu de temps, puis plus rien, les nouvelles formulations concernent par exemple, les formes retard, avec des molécules libérées progressivement, permettant d'avoir des concentrations plasmatiques plus stables et plus étalées dans le temps)*
Il peut s'agir de meilleures évaluations de l'effet de ces molécules, en évaluant mieux l'efficacité, on pourra en donner moins pour obtenir le même effet, mais également sur la tolérance et la voie d'administration.

Quelques exemples de cette voie de la recherche clinique :

Les nouvelles formulations :

Pour les opiacés, mis à part les effets prolongés, il y a l'annulation des effets « plannants » qui sont le problème des opiacés, puisqu'ils sont, pour cela, détournés de leurs usages.

Pour les AINS : il y aura une diminution de la production de prostaglandines, par inhibition de COX2, ce qui aura un effet contre l'inflammatoire (recherché) mais également contre la protection de la muqueuse gastrique, entraînant lors de la prise prolongée d'AINS des ulcères gastriques, ce qui pourra être pallié par l'association des AINS avec des IPP.

Les nouvelles indications :

Les antidépresseurs (duloxétine) et les antiépileptiques (prégabaline), qui étaient déjà utilisées en clinique pour d'autres situations, ont des effets bénéfiques contre la douleur.

D/ L'anesthésie générale

Le système nocicepteur est capable de se sensibiliser, et lorsqu'il est sensibilisé, il peut y avoir un risque d'échappement du système avec apparition d'une douleur chronique.

Lors d'une anesthésie générale, la sensation douloureuse sera abolie, mais le système nocicepteur ne sera pas bloqué : tant que le patient est sous anesthésie, il n'aura pas mal, mais le système fonctionne toujours.

Lors d'une opération, il y aura activation et sensibilisation du système nocicepteur, mais lorsque les effets de l'anesthésie disparaissent, le système se sera emballé et le sujet aura très mal, c'est pour cela que l'on associe l'anesthésie à des anti-douleurs, qui vont être capable de bloquer le système et d'empêcher sa sensibilisation, tant que le système sera sous contrôle, le sujet n'aura pas mal, mais dès qu'il commence à s'emballer et se sensibiliser, il y aura apparition de douleur, qui pourra perdurer.

Déterminants génétiques de la douleur

La génétique commence à nous donner des informations intéressantes. Jusqu'à présent, à l'instar des canalopathies, on s'intéressait à un trait phénotypique particulier, et en prenant une région du génome que l'on pensait être impliquée dans le phénotype étudié, on effectuait un séquençage et on essayait de trouver des mutations ou des polymorphismes à l'origine du phénotype observé.

A l'heure actuelle, les différents outils d'étude du génome permettent d'étudier sur l'ensemble du génome plusieurs milliers de polymorphismes, chez un nombre important d'individus et associés à un phénotype particulier, ce qui rend possible l'association de polymorphismes avec un phénotype lié à la douleur.

Des études en cours permettent l'identification de déterminants génétiques associés à la douleur, dans un sens ou dans l'autre, parmi ces polymorphismes, on retrouve des protéines, en particulier des canaux ioniques.

On trouve des allèles associés à une facilitation de la douleur, on retrouve des canaux potassiques, $Na_v1.7$, certains récepteurs, des molécules impliquées dans la production de NT, TRPM8, si on trouve un certain nombre de polymorphismes chez un même individu, il aura plus mal.

D'autres allèles seront associés à une résistance à la douleur, les gens présentant ces polymorphismes auront tendance à être protégés de la douleur, sans pour autant présenter une insensibilité congénitale à la douleur. On retrouve le récepteur aux opiacés μ , TRPV1, d'autres molécules impliquées dans la dégradation de certains NT.

Enfin certains allèles sont associés à l'analgésie, les sujets présentant des polymorphismes au niveau de ces gènes vont moins répondre aux opiacés, on retrouve entre autres le récepteur μ .

L'ensemble de cette analyse n'est pas exhaustive et s'intéresse à la douleur en général, mais on sait que certains acteurs sont plus associés à certains types de douleurs, et pas à d'autres (TRPM8 est associé à la migraine mais pas aux autres types de douleurs), et il faudrait s'intéresser à chaque type de douleur et voir quels gènes sont plus spécifiquement impliqués, pour pouvoir à terme prédire si un sujet sera peu ou très sensible à la douleur et comment il pourra réagir à tel ou tel traitement. Cela pourra donner des indications supplémentaires sur la pertinence de la stratégie de lutte contre la douleur chez un patient.

CONCLUSION

En conclusion, il existe une grande diversité d'acteurs, il y a beaucoup de canaux ioniques, de récepteurs impliqués dans les phénomènes de transduction, de transmission, de sensibilisation. Il existe plusieurs récepteurs pour un stimulus nocif donné, qui peuvent appartenir à la même famille (*exemple de la famille TRP impliquée dans la nociception thermique*) ou de familles différentes (*les protons activent la famille TRP et les ASIC*), à l'inverse, un récepteur donné pouvait être activé par plusieurs stimulations (= *récepteur polymodal, ex TRPV1 activé par la température, les protons, certains lipides, la capsaïcine*).

Ces récepteurs, ou canaux, peuvent être impliqués différemment selon les conditions physiologiques ou physiopathologiques (*TRPV1 ayant peu d'effets dans la chaleur douloureuse en conditions basales, mais est important dans l'hyperalgésie thermique inflammatoire*).

Leurs propriétés biophysiques et biochimiques étaient dynamiques (*avec des phénomènes de sensibilisation centrale et périphérique reposant sur une cascade de signalisation et de phosphorylation, mais également par modification de l'expression génique des canaux* → *augmentation du nombre et de l'activité des canaux*). La sensibilisation centrale repose sur une transmission synaptique facilitée, des suppressions d'inhibition, du recablage avec formations de nouveaux circuits, pouvant transformer des mécano-récepteurs en nocicepteurs.

Enfin, il existe un certain nombre de molécules actives contre ce système :

- on peut agir très en amont, en diminuant la production des molécules de la « soupe inflammatoire » → AINS
- on peut cibler globalement le système, avec le paracétamol, bien que préférentiellement dans le cerveau, même si l'on ne connaît pas encore son mécanisme,
- les opiacés qui auront un rôle pré- et post-synaptique au niveau de la moelle épinière et en supra-spinal
- plus récemment, d'autres molécules utilisées contre d'autres pathologies ont été utilisées dans des indications analgésiques (antidépresseurs et antiépileptiques)
- enfin, il y a des molécules à usage plus spécifique : anesthésiques locaux, inhibiteur glutamatergiques (contre les douleurs neuropathiques) et les agonistes α_2 adrénergiques.