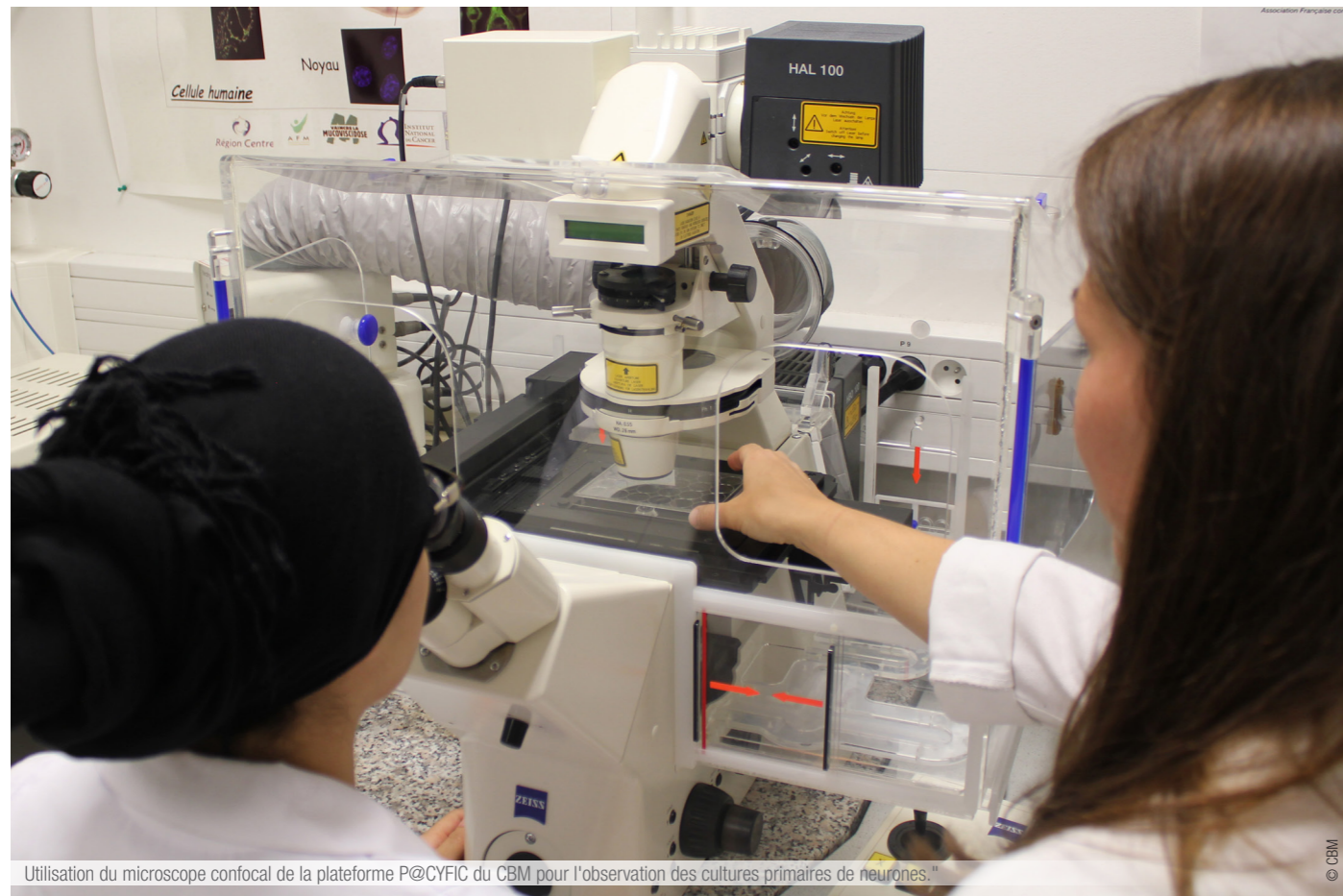


La douleur mise à mal

D'un petit orteil contre le pied de la table à une main sur une poêle brûlante, chacun d'entre nous a déjà rencontré cette sensation désagréable qu'est la douleur. Mais après tout, que savons-nous réellement sur ce processus commun à tous ?



Les chercheurs du Centre de Biophysique Moléculaire (UPR 4301) investissent les mécanismes neurologiques complexes de la douleur et tentent de les mettre « à mal » par l'utilisation de molécules visant de nouvelles cibles.

Présente à travers les époques, la représentation de la douleur évolue et se précise. Ainsi, elle est restreinte à une forme singulière de l'émotion par Aristote, alors que Descartes la transforme en phénomène strictement mécanique. Le concept moderne s'efforce de considérer la douleur dans toute sa complexité afin de conserver la dichotomie entre l'organique et le psychologique.

**"... neurotransmetteurs
...candidats de choix pour l'étude
des mécanismes anti-douleur."**

La recherche en neurobiologie s'évertue à comprendre les mécanismes neurophysiologiques qui recueillent, transmettent et modulent l'information de douleur. L'ensemble de ces mécanismes constitue la nociception. Ce système neurobiologique est à l'origine de deux catégories de douleur, en fonction de leur durée. Ainsi, on peut distinguer

la douleur aiguë qui, intense et brève, constitue un signal d'alerte nous permettant de réagir et de nous protéger face à un stimulus thermique, mécanique ou chimique. La douleur chronique quant à elle, excédant trois mois, présente un rôle d'alarme qui n'est plus justifié et qui peut devenir pathologique.

La douleur n'est donc pas simplement un signal mais une combinaison d'énigmes pour laquelle les chercheurs du CBM s'investissent afin d'isoler certains mécanismes clés dans le but d'initier de meilleure thérapie.

LE CHEMIN DE LA DOULEUR

Il est tout à fait possible de décrire le parcours de l'information douloureuse car notre petit orteil est lié à notre cerveau ! Tout commence avec un stimulus, dans notre cas le choc contre le pied de table, qui active des terminaisons nerveuses présentes à la surface de notre peau, les nocicepteurs périphériques. Le message de douleur, généré sous la forme d'une activité électrique appelée influx nerveux, est alors véhiculé le long des nerfs nocicepteurs pour atteindre la moelle épinière et être transmis au cerveau.

Un nerf est le regroupement de multiples neurones également appelés neurones sensitifs. C'est au cœur de notre cerveau, une zone appelée

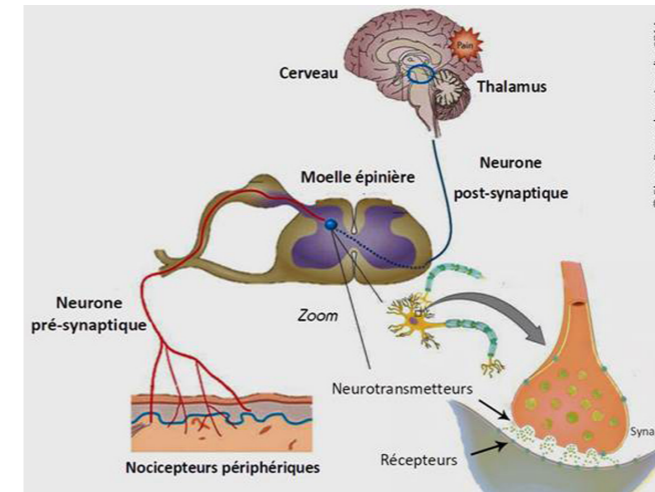


Schéma du parcours complexe de l'information douloureuse, de l'activation des nocicepteurs périphériques à l'intégration au sein du Thalamus, en passant par une étape de modulation dans la moelle épinière.

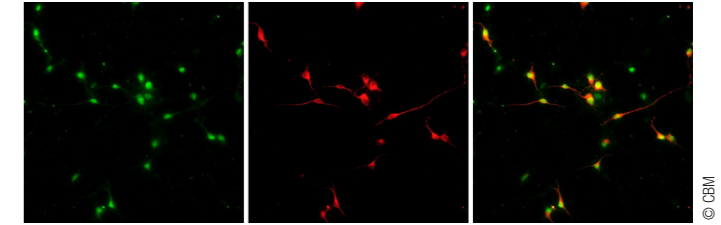
Thalamus, que le signal est alors reconnu comme une douleur et que nous la percevons, aïe !

À l'image des mécanismes neurophysiologiques qui sont en mouvement perpétuel, l'information douloureuse peut être modifiée lors de son passage dans la moelle épinière. Cette dernière constitue un passage clé dans le chemin de la douleur car les neurones y sont soumis à des substances médiateurs positives mais également inhibitrices, pouvant ainsi intensifier ou limiter la douleur. Le pouvoir inhibiteur de certaines substances, également appelées neuromédiateurs ou neurotransmetteurs, en fait des candidats de choix pour l'étude des mécanismes anti-douleur.

LE NEUROTRANSMETTEUR DU BIEN-ÊTRE, LA SÉROTONINE

Très souvent associée à notre bonne humeur et à notre sommeil, la sérotonine est un neurotransmetteur clé dans la communication entre deux neurones, tel un messenger entre un neurone pré-synaptique et un neurone post-synaptique. Les rôles biologiques de cette sérotonine sont multiples et dépendent des récepteurs sur lesquels elle agit, de leur localisation mais également de l'environnement neurochimique. Ses récepteurs sont classés en sept types, du récepteur 5-HT₁ au récepteur 5-HT₇, et sont tous liés aux protéines G membranaires excepté le récepteur 5-HT₃.

Depuis plus de 50 ans, la sérotonine intéresse énormément les neuroscientifiques car elle joue un rôle important sur le chemin de la douleur. Lors d'une brûlure par exemple, la sérotonine très rapidement libérée au niveau de la peau, initie la production d'une activité électrique neuronale, permettant ainsi la naissance du message douloureux. C'est dans un second temps, au niveau de la moelle épinière, que la sérotonine exerce son rôle de neuromédiateur. Ainsi, des études antérieures ont montré que l'action de la sérotonine à travers son récepteur 5-HT₁ favorise une diminution de l'information douloureuse alors qu'elle présente un effet excitateur via le récepteur 5-HT₂. Compte tenu de la complexité des mécanismes mis en jeu et de la nécessité de les comprendre, afin de parvenir à la mise en place de traitements adaptés, l'équipe de recherche du CBM s'intéresse plus particulièrement au rôle du dernier récepteur décrit de la sérotonine, le récepteur 5-HT₇.



Photographies d'une expérience d'immunocytochimie sur des cultures de neurones de souris démontrant l'expression du récepteur d'intérêt 5-HT₇ à la surface des neurones. En vert, le récepteur 5-HT₇, révélé par des anticorps spécifiques. En rouge, le cytosquelette des neurones. En jaune, la co-localisation du récepteur 5-HT₇ et des neurones.

UN NOUVEL ESPOIR CONTRE LA DOULEUR

C'est au cœur d'un projet pluridisciplinaire, que les chercheurs du CBM progressent sur la caractérisation des propriétés anti-douleur d'une nouvelle molécule chimique. Cette molécule, synthétisée par une équipe de l'ICOA (UMR 7311 CNRS/Université d'Orléans), mime le comportement de la sérotonine spécifiquement sur son récepteur 5-HT₇. Afin d'étudier ses effets sur la douleur, dans toute sa complexité, le CBM s'associe aux chercheurs de l'INEM (UMR 7355 CNRS/Université d'Orléans), pour la mise en place de tests comportementaux chez la souris. À la suite d'une administration périphérique chez des modèles de souris, cette nouvelle molécule, ciblant le récepteur 5-HT₇, semble détenir des fonctions anti-douleur puissantes mais dénuées des effets indésirables, retrouvés avec la molécule référente classiquement utilisée en expérimentation. L'analyse « *ex vivo* » de la moelle épinière des animaux traités, permet aux chercheurs d'identifier et de comprendre le rôle répressur de cette nouvelle molécule dans le parcours de la douleur.

Afin de pouvoir affiner leurs hypothèses et mettre en évidence des mécanismes neuronaux spécifiques, induits par cette nouvelle molécule, les chercheurs travaillent également sur des cellules neuronales de souris mises en culture. Cette approche « *in vitro* » de neurones isolés des autres types cellulaires, permet de tester l'effet de la molécule cible spécifiquement sur le récepteur 5-HT₇ des neurones, afin d'identifier les conséquences moléculaires et cellulaires qui en résultent. Les chercheurs envisagent de combiner les résultats de ces différentes approches, à l'échelle d'un organisme entier, d'un organe et d'une cellule, afin d'isoler le(s) mécanisme(s) engendré(s) par cette nouvelle molécule aux propriétés anti-douleur prometteuses.

Ce travail, à l'initiative d'une étroite collaboration entre plusieurs disciplines, la chimie, la pharmacologie moléculaire et les neurosciences, élargit le champ des possibles et repousse les barrières de la compréhension des mécanismes de douleur et anti-douleur, encore peu déchiffrés. Ces premiers résultats très encourageants appellent à de nouvelles questions, une application à l'homme est-elle envisageable ? Les chercheurs du CBM poursuivent leurs travaux dans l'espoir de pouvoir y répondre.

Flora REVERCHON-ASSADI < CBM
flora.reverchon@cns-orleans.fr

Séverine MORISSET-LOPEZ < CBM
severine.morisset-lopez@cns-orleans.fr

<http://cbm.cns-orleans.fr/>