

Douleur et canaux ioniques : une mise à jour importante mais pas encore majeure

Pain and Ion Channels: An Important but not yet Major Update

E. Lingueglia

© Lavoisier SAS 2016

J'ai le plaisir de coordonner ce troisième dossier de *Douleur et Analgésie* consacré aux canaux ioniques et à la douleur, après avoir contribué aux deux premiers dossiers, parus en 1999 et en 2008.

Les revues rassemblées ici n'ont pas la prétention de couvrir de façon exhaustive les avancées associées aux canaux ioniques dans la douleur, mais illustrent bien différents progrès effectués ces dernières années. D'abord sur la transduction périphérique, c'est-à-dire comment un signal nocif pour l'organisme va pouvoir être transformé en signal électrique par les neurones nocicepteurs. Patrick Delmas et Bertrand Coste [1] décrivent les découvertes effectuées dans la compréhension des acteurs moléculaires de la mécanosensation (avec entre autres l'identification des canaux Piezos) associés au toucher et à la douleur. Il ressort que les bases moléculaires de ces mécanismes commencent seulement à être dévoilées, et que les canaux mécanotransducteurs impliqués dans la douleur mécanique restent finalement encore mystérieux. Sébastien Marra et Emmanuel Deval [2] nous présentent les canaux ASIC, des canaux cationiques excitateurs activés par les protons extracellulaires (l'acidité tissulaire participe à la douleur) présents dans les nocicepteurs et dans les voies centrales de la douleur, et dont l'étude bénéficie largement de l'identification d'outils pharmacologiques spécifiques issus de venins animaux (certains de ces outils pouvant aussi être potentiellement intéressants d'un point de vue thérapeutique). La douleur, comme la plupart des processus neuronaux, est une balance entre excitation et inhibition, et Jérôme Busseroles et Jacques Noël [3] illustrent comment la grande diversité des canaux potassiques hyperpolarisants et inhibiteurs va participer à la régulation de l'activité des fibres nerveuses sensorielles et nociceptives. L'excitabilité neuronale est au cœur de la douleur, comme le montre la revue de Sandrine Cestèle et Massimo Mantegazza [4] sur

le rôle central joué par les canaux sodiques dépendants du potentiel, qui est très largement illustré par différentes canaloopathies (mutations perte ou gain de fonction dans ces canaux), associées non seulement à des altérations de la perception douloureuse en périphérie, mais aussi à la migraine et à l'épilepsie au niveau central. L'excitabilité est aussi au centre de la revue de Pierre Lesport et Emmanuel Bourinet [5] sur les canaux calciques dépendants du potentiel de type T. Cette revue illustre bien l'importance de ces canaux dans la signalisation douloureuse (mais aussi dans d'autres modalités comme la perception du toucher léger) et leur potentiel thérapeutique. Elle montre aussi comment la recherche sur les canaux ioniques s'intéresse de plus en plus, après la périphérie, aux étages spinaux et supraspinaux, et comment la puissance des nouveaux outils génétiques chez la souris permet de répondre, de façon élégante, aux nouvelles questions posées. C'est justement l'innovation technique et ses applications potentielles chez l'homme qui sont mises en exergue dans la dernière revue d'Hélène Beaudry et al. [6] sur l'utilisation de l'optogénétique dans la douleur, une approche qui exploite des canaux ioniques (mais aussi des pompes) photo-activables pour exciter ou inhiber par la lumière des neurones particuliers avec une résolution spatiotemporelle inégalée. Cette approche a révolutionné dans les dix dernières années les études de l'activité des neurones et des réseaux *in vivo*, et est maintenant appliquée aux travaux sur la douleur avec des perspectives thérapeutiques très intéressantes.

Je terminerai ce court éditorial par une sorte de mise en abyme. François Cesselin concluait son éditorial du second dossier de *Douleur et Analgésie* consacré aux canaux ioniques et à la douleur en citant la phrase qui concluait elle-même l'éditorial du premier dossier (qu'il avait co-signé avec Didier Bouhassira en 1999) sur le fait que le champ ouvert par les progrès des connaissances concernant les canaux ioniques impliqués dans la douleur « s'enrichit si rapidement aujourd'hui que l'apparition prochaine de nouveaux médicaments semble de moins en moins utopique ». Et de souhaiter que cette phrase ne soit pas à nouveau dans une (éventuelle) troisième mise au point concernant la

E. Lingueglia (✉)

Université Côte d'Azur, CNRS, IPMC, LabEx ICST, 660 route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne, France
e-mail : lingueglia@ipmc.cnrs.fr

douleur et les canaux ioniques. Nous y sommes, et je crains qu'il faille réitérer encore cette accession au sein de cet éditorial. Mais cela ne veut pas dire que rien n'a avancé en 17 ans, bien au contraire. Il faut différencier d'une part les progrès effectués dans la compréhension de la contribution d'un nombre croissant de canaux ioniques à la douleur, que les six revues de ce dossier illustrent bien, et qui tirent parti des avancées techniques récentes dans la génétique (chez l'homme et chez la souris), l'utilisation de canaux ioniques photo-activables (avec l'optogénétique comme application), la pharmacologie, ou l'analyse systématique rendue possible par le séquençage de masse, et d'autre part, les aspects translationnels de ces découvertes, c'est-à-dire leurs possibles applications cliniques et/ou pour le développement de nouveaux médicaments, qui devrait logiquement découler de ces découvertes. En fait, plusieurs problématiques se superposent. La première est inhérente au fait que la plupart des découvertes et des preuves de concept sont obtenues chez le rongeur et doivent être validées chez l'homme. De ce point de vue, les canalopathies de la douleur, identifiées ces dernières années grâce à la génétique, ont directement « validé » plusieurs cibles d'intérêt chez l'homme, parfois même sans avoir besoin des souris, mais sans que cela soit toutefois suffisant pour en faire des cibles obligatoirement gagnantes. Une autre problématique, en plus des cibles potentielles, vient des mécanismes eux-mêmes. Au-delà du vieux débat, mais toujours d'actualité, sur la pertinence des modèles précliniques en douleur, c'est aussi toute la complexité des mécanismes de la douleur (que ce soit chez l'animal ou chez l'homme) qui est en cause. Ces deux problématiques sont bien illustrées par l'exemple décrit dans la revue de Sandrine Cestèle et Massimo Mantegazza sur les canaux sodiques dépendants du potentiel [4]. Le canal Nav1.7, de par des mutations chez l'homme produisant des effets spec-

taculaires, comme une insensibilité congénitale à la douleur, est devenu une cible d'intérêt en apparence parfaitement validée pour le développement de nouveaux analgésiques. Cependant, les bloqueurs pharmacologiques du canal Nav1.7 présentent une efficacité relativement décevante, récemment expliquée par des mécanismes plus complexes que ceux initialement anticipés chez les patients présentant des mutations du canal, et impliquant le système opiacé endogène. Dans ce cas, ce ne sont ni la validation de la cible, ni les modèles précliniques qui expliquent la relative déception quant aux effets analgésiques associés à l'inhibition de ce canal. Mais malgré les différents obstacles qui retardent l'échéance de futur(s) traitement(s) de la douleur impliquant les canaux ioniques, le grand nombre de pistes suivies actuellement et les nombreux essais cliniques en cours ou en préparation permettent d'être plus que raisonnablement optimiste. Rendez-vous donc pour la future mise à jour sur ce sujet ô combien passionnant et dynamique.

Références

1. Delmas P, Coste B (2016) Bases moléculaires de la mécanosensibilité. *Doul Analg* 29:189-95
2. Marra S, Deval E (2016) ASIC : des canaux ioniques sensibles au pH et aux lipides dans la douleur. *Doul Analg* 29:196-203
3. Busseroles J, Noël J (2016) La douleur sous le contrôle des canaux potassiques. *Doul Analg* 29:204-11
4. Cestèle S, Mantegazza M (2016) Canaux sodiques et canalopathies : douleurs neuropathiques, épilepsies, migraine. *Doul Analg* 29:212-20
5. Lesport P, Bourinet E (2016) Rôle des canaux calciques de type T dans les douleurs neuropathiques. *Doul Analg* 29:221-31
6. Beaudry H, Daou I, Ribeiro-da-Silva A, Séguéla P (2016) Optogénétique et douleur chronique : une stratégie applicable chez l'humain ? *Doul Analg* 29:232-40