

Substance P et douleur : ne pas céder au réductionnisme pharmacologique

La substance P (SP) est un peptide de 11 acides aminés de la famille des tachykinines. Elle a été mise en évidence pour la première fois en 1931 par Von Euler et Gaddum, mais sa structure n'a été caractérisée par Suzanne Leeman qu'en 1971. Elle est synthétisée par épissage alternatif à partir du gène *pré-pro-tachykinine A (PPTA)*, qui code également pour un autre neuropeptide, la neurokinine A (NKA). Le récepteur de la SP (RNK1) a été également caractérisé, récepteur pour lequel la NKA n'a qu'une faible affinité car elle a son propre récepteur, RNK2. Le gène *PPTA* est exprimé dans de nombreuses régions du système nerveux central et périphérique, de même que dans des tissus non neuronaux et la SP a été impliquée dans des fonctions physiologiques diverses, parmi lesquelles la douleur inflammatoire et la nociception.

La nociception et l'inflammation neurogène

La SP est présente dans les fibres nerveuses périphériques sensorielles C, lesquelles interviennent spécifiquement dans la transmission des messages nociceptifs [1]. Ces fibres envoient leurs terminaisons axonales centrales dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière, CDME (*m/s n° 4, vol. 14, p. 485*), en relation avec les neurones spinaux de la nociception situés dans les couches I-II et V et avec les interneurons des couches II et III qui interviennent dans les systèmes de contrôle segmentaires spinaux de la douleur (*m/s n° 5, vol. 13, p. 705*). Par ailleurs, des stimulations périphériques nociceptives d'inten-

sité élevée augmentent (1) la libération de SP dans les couches superficielles I-II de la CDME, et (2) l'activité des neurones de la nociception qui y sont situés. Toutes ces données ont permis d'envisager pour la SP un rôle important dans la régulation des informations nociceptives, en particulier comme neurotransmetteur ou neuromodulateur chimique dans cer-

tains relais synaptiques des voies de la nociception.

La SP est également associée au développement de l'inflammation neurogène (*figure 1*), dans les tissus périphériques (peau, muscles, articulations...) lorsqu'elle est libérée par la stimulation des terminaisons des fibres C, et contribue ainsi au développement de la douleur inflammatoire. Elle est un

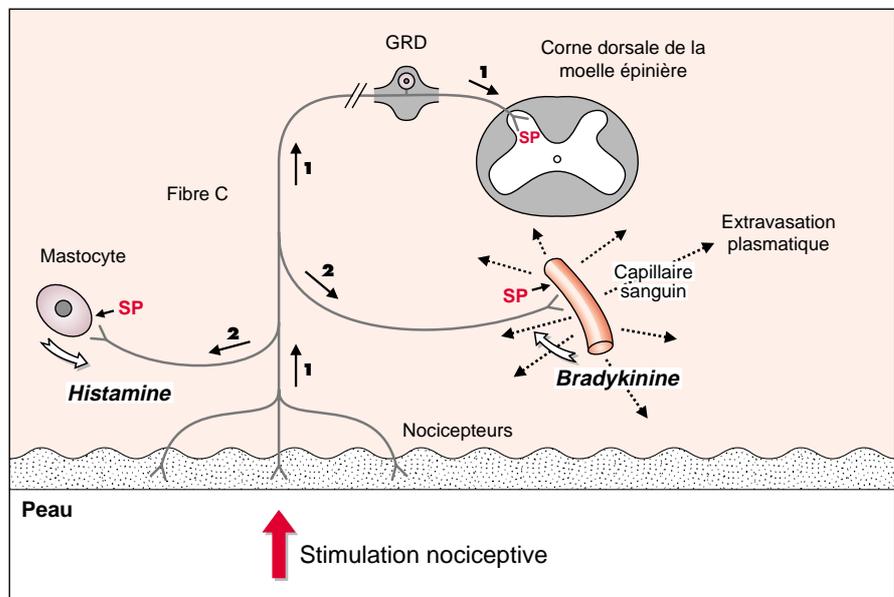


Figure 1. **L'inflammation neurogène.** La substance P (SP), synthétisée dans le corps cellulaire des neurones localisés dans le ganglion de la racine dorsale (GRD), est véhiculée par les fibres nociceptives amyéliniques de petit diamètre (C) aux deux extrémités de l'axone, en particulier l'extrémité périphérique. Lorsqu'une stimulation nociceptive active les nocicepteurs des fibres C, deux types d'activité sont propagées : l'activité orthodromique (1) qui est à l'origine de la mise en jeu de la synapse centrale de la corne dorsale de la moelle épinière, et les activités antidromiques (2) qui sont propagées, à chaque nœud de bifurcation de l'axone, vers les terminaisons périphériques de l'axone où la SP est libérée. La SP libérée stimule des effecteurs, par exemple les capillaires sanguins, et déclenche l'extravasation plasmatique par augmentation de la perméabilité capillaire et la libération de la bradykinine; de même, les cellules mastocytaires répondent par une libération d'histamine, un des médiateurs de l'inflammation.

puissant médiateur de l'augmentation de la perméabilité vasculaire grâce à sa liaison sur son récepteur RNK1 présent sur l'endothélium veineux post-capillaire et elle stimule la libération des médiateurs inflammatoires en activant les récepteurs NK1 des macrophages et des mastocytes. Cette hypothèse des rôles de la SP dans la nociception et la douleur inflammatoire, associée ou non à l'inflammation neurogène, vient d'être reprise dans un ensemble d'études dans lesquelles ont été étudiées des souches de souris dont les gènes de la PPTA ($PPTA^{-/-}$) et de RNK1 ($RNK1^{-/-}$) ont été invalidés.

Les souris $RNK1^{-/-}$

En ce qui concerne l'invalidation du gène $RNK1$, une étude plus ancienne [2] avait montré que les tissus pulmonaires étaient protégés des lésions inflammatoires déclenchées par la formation de complexes immuns. L'action de la SP, libérée par les fibres C innervant l'épithélium muqueux et présente en abondance dans les liquides pulmonaires, ne s'exerçait pas du fait de l'absence des récepteurs RNK1 physiologiquement exprimés sur les cellules de l'endothélium des microvaisseaux de la muqueuse. Cette étude établissait le lien entre le stimulus immun et le neuropeptide humoral qui amplifie la réponse inflammatoire dans le poumon. L'étude qui vient d'être publiée [3] met en évidence le fait que ces souris $RNK1^{-/-}$ présentent des réponses comportementales atténuées dans des tests qui mettent en jeu des stimulations nociceptives de forte intensité et de longue durée. En revanche, les réponses ne sont pas modifiées lorsque les stimulations nociceptives sont aiguës et de plus faible intensité, qu'elles soient thermiques, mécaniques ou électriques. Par ailleurs, lorsque les fibres C sont stimulées à de fortes intensités chez des souris sauvages, les neurones post-synaptiques répondent par le processus spécifique de *wind up* (figure 2), par l'intermédiaire duquel les réflexes spinaux nociceptifs sont temporairement potentialisés. Ce processus refléterait la sensibilisation des structures nerveuses centrales déclen-

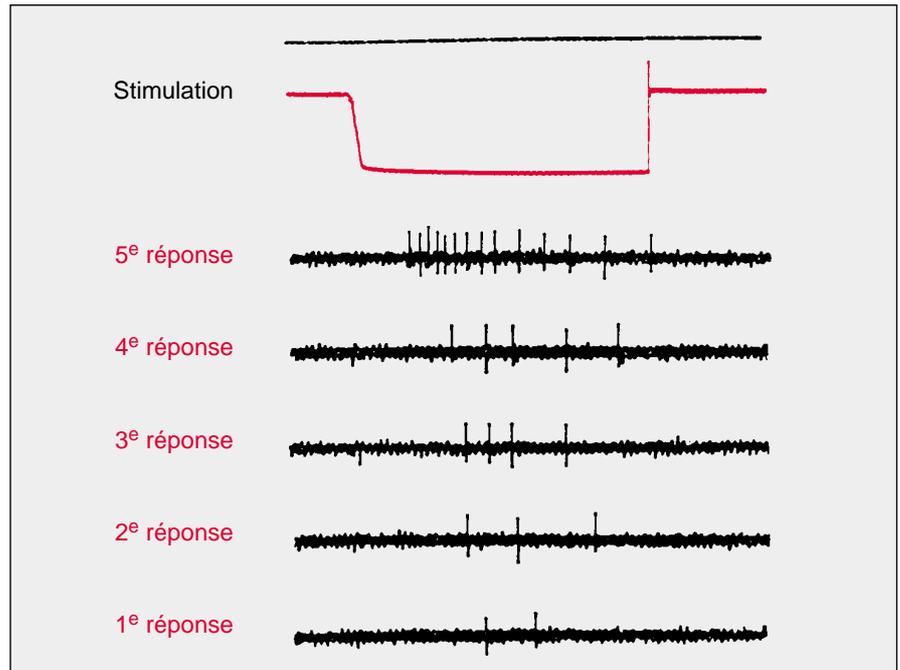


Figure 2. **Le wind up.** Ce terme anglais, intraduisible en français, caractérise l'aptitude que présentent les neurones nociceptifs non spécifiques de la corne dorsale de la moelle épinière à augmenter leur activité au fur et à mesure de la répétition dans le temps d'une stimulation nociceptive, exercée à intensité constante dans le champ récepteur excitateur de ces neurones. Dans cette figure, chaque potentiel d'action apparaît comme un trait vertical. On suppose que cette augmentation progressive de la réponse des neurones reflète la sensibilisation des synapses formées avec les fibres C ; elle serait à l'origine de la potentialisation des réflexes nociceptifs spinaux, et de l'allodynie observée dans les syndromes douloureux chroniques.

chée par les stimulations prolongées de forte intensité et être à l'origine de l'allodynie (perception d'une sensation douloureuse à la suite d'une stimulation non douloureuse) observée dans des modèles de douleur chronique. Le *wind up* est totalement absent chez les souris $RNK1^{-/-}$. Enfin, la réponse inflammatoire neurogène déclenchée par un agent irritant est absente chez ces animaux, alors qu'une réponse inflammatoire non neurogène est présente.

Une autre partie de cette étude porte sur le comportement analgésique induit par le *stress* (AIS) et sur le comportement peu agressif de ces souris $RNK1^{-/-}$. Après un bain forcé dans de l'eau froide (4-10 °C), les rongeurs de génotype sauvage développent une analgésie classiquement décrite dans la littérature, AIS, qui est notablement réduite chez les souris $RNK1^{-/-}$. Le rôle de la SP s'exerce probablement par un contrôle de l'excitabilité des neurones

nociceptifs spinaux liés à l'activation de voies inhibitrices centrales descendantes issues du tronc cérébral. Enfin, en utilisant le test comportemental intrus/résident (une souris étrangère est placée dans la cage d'élevage de la souris étudiée isolée), les auteurs montrent que les souris $RNK1^{-/-}$ sont considérablement moins agressives que les souris normales. Ce dernier résultat est à rapprocher du fait que les structures nerveuses centrales du système limbique et de l'hypothalamus, qui jouent un rôle important dans le contrôle de l'agressivité, sont parmi les plus riches de l'encéphale en RNK1.

Les souris $PPTA^{-/-}$

En ce qui concerne l'invalidation du gène $PPTA$, une première étude [4] a mis en évidence le fait que l'absence totale de SP et de NKA modifie la réponse comportementale des souris

PPTA^{-/-} à des stimulations nociceptives modérées et intenses, qu'elles soient thermiques, mécaniques ou chimiques. La réponse inflammatoire neurogène déclenchée par une application locale de capsaïcine est également absente. En revanche, l'allodynie observée dans deux modèles de douleur chronique (arthrite induite par adjuvant de Freund et neuropathie périphérique) n'est pas modifiée chez les souris *PPTA*^{-/-} par rapport aux souris normales, ce qui montre que les tachykinines (SP et/ou NKA) ne sont pas indispensables au développement et au maintien de l'allodynie et que la sensibilisation centrale déclenchée par une lésion prolongée ne dépend pas de la présence de ces neuropeptides. Les résultats de l'autre étude [5] sont proches de ceux de l'étude précédente bien que présentant quelques variations, en particulier liées à la nature du test utilisé. Les différences observées entre ces deux études peuvent résulter des fonds génétiques utilisés qui ne sont

pas les mêmes, ou approches expérimentales différentes.

L'ensemble de ces résultats montre pour l'essentiel que la SP est un maillon important dans la chaîne évènementielle qui conduit du stimulus nociceptif à la réponse comportementale adaptée, interprétable en terme de réaction douloureuse. Mais il ne s'agit que de l'un des mécanismes complexes, parmi d'autres, mis en jeu dans la perception de la sensation douloureuse. La SP n'est pas le neuromédiateur central de la douleur que certains auteurs ont tenté d'imposer (*P = pain!*), mais pourrait jouer un rôle de « conditionneur synaptique » [1] en modulant les réponses des neurones nociceptifs à d'autres entrées, glutamatergiques, par exemple.

En revanche, les résultats obtenus avec les souris *RNK1*^{-/-} concernant l' AIS et le comportement agressif soulignent l'importance du rôle de la SP dans la mise en jeu de la réponse de l'organisme à des facteurs de *stress* tels que douleur, blessure ou invasion du

territoire, qui présentent une valeur adaptative manifeste pour sa survie. Dans ce contexte, les antagonistes des RNK1, dont les propriétés antalgiques sont difficiles à interpréter à l'aide des résultats pharmacologiques obtenus chez l'animal, pourraient avoir des applications thérapeutiques plus larges, par exemple dans le traitement des affections liées au *stress*.

B.C.

1. De Koninck Y. Transmission nerveuse de la douleur: mécanismes endogènes de contrôle au niveau spinal. *Med Sci* 1997; 13: 542-8.
2. Bozic CR, Lu B, Höpken UE, Gerard C, Gerard NP. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science* 1996; 273: 1722-5.
3. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJH, Laird JMA, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; 392: 394-7.
4. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392: 390-4.
5. Zimmer A, Zimmer AM, Baffi J, Usdin T, Reynolds K, König M, Palkovits M, Mezey E. Hypoalgesia in mice with a targeted deletion of the tachykinin 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2630-5.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La mouche, le parfum et les intégrines.** Chez la mouche, la mémoire olfactive semble impliquer essentiellement une structure particulière appelée corps pédonculés ou *mushroom bodies*. Les animaux qui en sont dépourvus ne sont plus capables, notamment, de mémoriser l'association d'une odeur à un choc électrique. Différents gènes, préférentiellement exprimés dans cet organe ont déjà été identifiés: *dunce*, *rutabaga*, *DCO*, *amnesiac*, *DCREB2*. Leur rôle indique que l'AMPc est très probablement impliqué dans la modulation de la physiologie des neurones qui contrôlent la plasticité comportementale (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 407, n° 8, vol. 11, p. 1175). Un nouveau gène intervenant dans la mémorisation à court terme vient d'être cloné par une équipe américaine [1]. Il s'agit cette fois d'un gène codant pour une protéine très différente, une intégrine. Le nouveau gène isolé, appelé *Volado* (en référence à une

expression familière chilienne signifiant « sans esprit » ou « sans mémoire », souvent utilisée, allez savoir pourquoi, à l'adresse des scientifiques!), comprend deux unités transcriptionnelles codant pour des nouvelles α -intégrines essentiellement exprimées dans les corps pédonculés. Les mutants de ces protéines sont, dès l'état hétérozygote, incapables d'apprendre des tâches d'évitement provoquées par l'association d'un choc électrique à l'émission d'une certaine odeur. L'acuité olfactive de ces mutants est, par ailleurs, normale ainsi que leur réponse au choc électrique. En réexprimant de façon conditionnelle la protéine chez les mutants, les auteurs ont élégamment démontré que *Volado* intervenait directement dans la mémorisation à court terme et non pas seulement dans la formation ou le développement des neurones des *mushroom bodies*. Il suffit en effet d'induire l'expression de *Volado* trois heures avant les tâches

d'apprentissage pour que les mutants recouvrent une mémorisation tout à fait normale. En revanche, dans les heures qui suivent l'induction, la capacité d'apprentissage diminue parallèlement à la diminution de l'expression de la protéine. Il semble donc que les intégrines jouent également un rôle dynamique pour la plasticité neuronale et comportementale. Comment ces protéines agissent-elles? Passent-elles par une voie de transduction parallèle ou liée à l'AMPc ou bien jouent-elles leur rôle *via* des modifications physiques des connexions synaptiques? Le mystère est encore entier. Ces résultats permettent néanmoins de suggérer à Patrick Süskind, l'auteur du « Parfum », que son héros était peut-être porteur d'une mutation activatrice d'une alpha-intégrine...

[1. Grotewiel MS, *et al.* *Nature* 1998; 391: 455-60.]