

## **Transmission nerveuse de la douleur : mécanismes endogènes de contrôle au niveau spinal**

**Yves de Koninck**

Le modèle initial du contrôle de l'influx nociceptif au niveau de la moelle épinière proposé en 1965 par Melzack et Wall a été le point de départ d'un très grand nombre d'études sur le sujet. Ce modèle a inspiré, entre autres, de nombreux travaux visant à élucider l'organisation synaptique au sein de la moelle, permettant de saisir comment les processus d'intégration qui s'y trouvent affectent la transmission de cet influx et donc, finalement, la perception de la douleur. C'est ainsi qu'ont été notamment précisés les rôles respectifs de la substance P (médiateur et modulateur des influx nociceptifs), des purines et des opioïdes (inhibiteurs). L'identification de ces mécanismes spinaux et de leurs interactions pourrait déboucher sur de nouvelles stratégies du traitement de la douleur : par exemple, l'utilisation de produits qui prolongeraient ou potentialiseraient l'effet antalgique des purines et des opioïdes libérés sous l'action de stimulus nociceptifs périphériques.

**L**a théorie de Melzack et Wall, proposée il y a trente ans, sur le contrôle de l'influx douloureux au niveau de la moelle épinière [1] représente une étape critique de l'évolution de notre compréhension des phénomènes somesthésiques [2]. Elle a d'abord permis de réconcilier les théories de la spécificité et du patron, alors presque mutuellement exclusives. Elle a su retenir les aspects fondamentaux et solidement fondés de chacune : la spécificité ou spécialisation des récepteurs sensoriels périphériques et l'aspect variable de la perception de la douleur. Ainsi « la stimulation d'une fibre nerveuse

isolée à faible diamètre peut, par exemple, produire de la douleur ; cela ne prouve pas pour autant que cette fibre suscite uniquement de la douleur, ni qu'elle n'est impliquée dans aucune autre expérience » [3]. Cette théorie a permis de nous faire réaliser que la transmission nociceptive peut être modifiée par l'activation concomitante d'autres systèmes de fibres. Elle a aussi permis de jeter les bases d'un circuit central d'intégration au niveau spinal, où l'influx somatique est soumis à des influences régulatrices avant qu'il ne suscite une perception au niveau cortical. Le modèle conceptuel initial était accompagné d'une suggestion de

### ADRESSE

Y. De Koninck; chercheur boursier du Conseil de recherches médicales du Canada, professeur adjoint au département de pharmacologie et thérapeutique. Université McGill, Pavillon McIntyre des sciences médicales, 3655, rue Drummond, Montréal, Québec H3G 1Y6 Canada.

### TIRÉS À PART

Y. De Koninck.

## RÉFÉRENCES

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
2. Baszanger I. L'invention de la médecine de la douleur. *Med Sci* 1996; 12: 822-4.
3. Melzack R, Wall PD. *Le défi de la douleur*. Montréal: Chenelière et Stanké, 1982: 201.
4. Ribeiro-da-Silva A, Cuello AC. Organization of peptidergic neurons in the dorsal horn of the spinal cord: anatomical and functional correlates. *Prog Brain Res* 1995; 104: 41-59.
5. Pertovaara A. Modification of human pain threshold by specific tactile receptors. *Acta Physiol Scand* 1979; 107: 339-41.
6. Lundeberg T, Nordemar R, Ottoson D. Pain alleviation by vibratory stimulation. *Pain* 1984; 20: 25-44.
7. Salter MW, Henry JL. Evidence that adenosine mediates the depression of spinal dorsal horn neurons induced by peripheral vibration in the cat. *Neuroscience* 1987; 22: 631-50.
8. Salter MW, De Koninck Y, Henry JL. Physiological roles for adenosine and ATP in synaptic transmission in the spinal dorsal horn. *Prog Neurobiol* 1993; 41: 125-56.
9. Sawynok J, Downie JW, Reid AR, Cahill CM, White TD. ATP release from dorsal spinal cord synaptosomes: characterization and neuronal origin. *Brain Res* 1993; 610: 32-8.
10. Guieu R, Tardy-Gervet MF, Giraud P. Met-enkephalin and beta-endorphin are not involved in the analgesic action of transcutaneous vibratory stimulation. *Pain* 1992; 48: 83-8.
11. Pertovaara A, Kempainen P. The influence of naloxone on dental pain threshold elevation produced by peripheral conditioning stimulation at high frequency. *Brain Res* 1981; 215: 426-9.
12. De Koninck Y, Henry JL. Prolonged GABA<sub>A</sub>-mediated inhibition following single hair afferent input to single spinal dorsal horn neurons in cats. *J Physiol (Lond)* 1994; 476: 89-100.

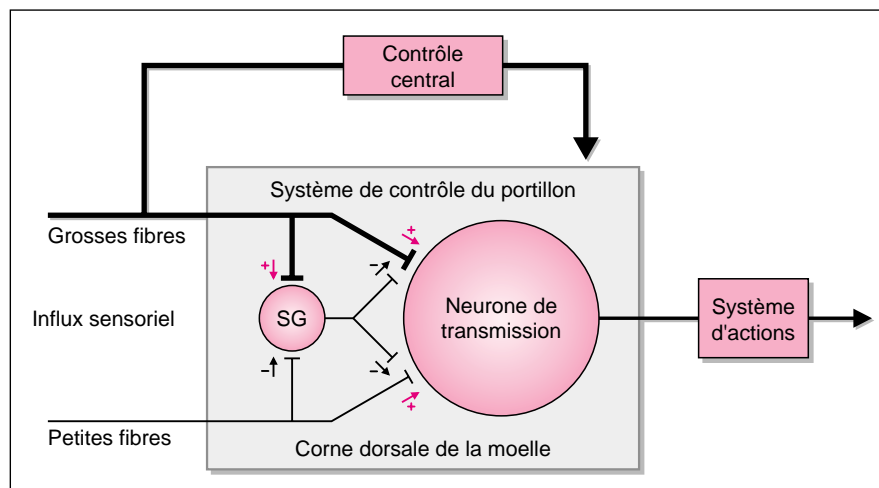


Figure 1. **Diagramme schématisique de la théorie de Melzack et Wall sur le contrôle spinal de l'influx nociceptif, la théorie du portillon (version originale) [1].** Il était proposé que les cellules de la substance gélatineuse (SG) soient chargées du contrôle inhibiteur par une action présynaptique sur les fibres sensorielles qui entrent en contact avec le neurone de transmission responsable du relais de l'information vers les structures supérieures du cerveau. Ce modèle précis, comprenant des éléments anatomiques et physiologiques bien définis, a eu le mérite de susciter de nombreux travaux de recherche fondamentale visant à vérifier la véracité des éléments proposés. Depuis, on a dû réviser plusieurs éléments du modèle, en incluant, entre autres, des interactions pré- et postsynaptiques, mais le concept global original, insistant sur l'intégration sensorielle au niveau spinal, demeure toujours aussi valide. (D'après [1].)

mécanismes spécifiques comportant des éléments anatomiques et physiologiques précis (figure 1), ce qui a eu le mérite, comme pour tout bon modèle, de susciter de nombreux travaux de recherche fondamentale afin de confronter l'exactitude des mécanismes proposés aux données expérimentales.

Nous en connaissons davantage aujourd'hui sur la physiologie, l'anatomie et la neurochimie de la moelle épinière sensorielle. Plusieurs des données acquises ont obligé à réviser certains des mécanismes proposés initialement. Mais le concept original, qui met l'emphase sur l'intégration sensorielle au niveau spinal, demeure tout aussi valide et important. Ce qui a notamment caractérisé l'évolution de nos connaissances, c'est la découverte d'une vaste gamme de nouveaux transmetteurs, en particulier des peptides, qui se retrouvent en grande abondance dans les cornes postérieures de la moelle, faisant ressortir le potentiel considérable de modulation de l'information sensorielle qui y rentre [4]. Loin de vouloir tenter de faire

une synthèse exhaustive de ces mécanismes neurochimiques, nous voulons plutôt souligner ici quelques contributions récentes sur les mécanismes neurochimiques spinaux qui ajoutent de nouvelles dimensions à notre interprétation de l'intégration de l'influx douloureux et permettent ainsi d'envisager d'autres voies de recherche pour le traitement de la douleur.

### L'adénosine endogène comme analgésique

Une des conséquences directes du modèle original de Melzack et Wall fut l'utilisation élargie en clinique de la stimulation des fibres sensorielles non nociceptives pour apaiser la douleur [2]. On y retrouve principalement la stimulation électrique transcutanée, TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*), à faible intensité (inoffensive) et haute fréquence (80-150 Hz) et les traitements par vibration périphérique [5, 6]. Le succès mitigé de ce type de thérapie tient probablement en partie de ce que l'on connaît toujours mal les méca-

## RÉFÉRENCES

13. Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med* 1995; 333: 325-6.
14. Keil GJ, DeLander GE. Time-dependent antinociceptive interactions between opioids and nucleoside transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1387-92.
15. Keil GJ, DeLander GE. Adenosine kinase and adenosine deaminase inhibition modulate spinal adenosine and opioid agonist-induced antinociception in mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 271: 37-46.
16. Herrick-Davis K, Chippari S, Lutinger D, Ward SJ. Evaluation of adenosine agonists as potential analgesics. *Eur J Pharmacol* 1989; 162: 365-9.
17. Sosnowski M, Stevens CW, Yaksh TL. Assessment of the role of A1/A2 adenosine receptors mediating the purine antinociception, motor and autonomic function in the rat spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 915-22.
18. Snyder SH. Adenosine as a neuromodulator. *Annu Rev Neurosci* 1985; 8: 103-24.
19. Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975; 190: 889-90.
20. Henry JL. Effects of substance P on functionally identified units in cat spinal cord. *Brain Res* 1976; 114: 439-51.
21. Snider RM, Jay WC, Lowe JA, III, Longo KP, Lebel WS, Woody HA, Drozda SE, Desai MC, Vinick FJ, Spencer RW, Hess HJ. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK<sub>1</sub>) receptor. *Science* 1991; 251: 435-7.
22. De Koninck Y, Henry JL. Substance P-mediated slow excitatory postsynaptic potential *in vivo* in dorsal horn neurons elicited by noxious stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11344-8.

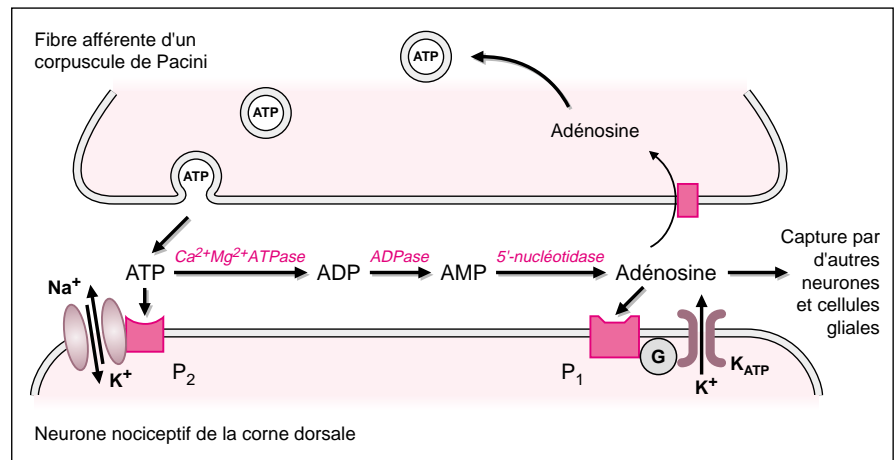


Figure 2. **Transmission synaptique purinergique dans la moelle épinière sensorielle.** Les terminaisons centrales des fibres innervant des corpuscules de Pacini libèrent de l'ATP qui agit sur ses récepteurs P<sub>2</sub> pour exciter certains neurones. Après conversion extracellulaire de l'ATP en adénosine par des ecto-enzymes, celle-ci agit en retour sur les récepteurs P<sub>1</sub>, produisant une hyperpolarisation via une conductance K<sup>+</sup>, dépendante de l'ATP. Il est également à noter que l'action inhibitrice de l'adénosine se termine avec sa capture par les neurones et les cellules gliales. (D'après [8].)

nismes synaptiques qui les sous-tendent. Par exemple, le substrat neurochimique à la base de ce type d'antinociception est demeuré inconnu jusqu'à présent. Les travaux originaux de Salter ont permis de mettre en évidence un mécanisme purinergique (utilisant de l'adénosine endogène comme neurotransmetteur [7]) à la base de l'inhibition des neurones nociceptifs des cornes postérieures de la moelle à la suite de l'activation des corpuscules de Pacini (senseurs de vibration) [8]. Cette inhibition implique un courant postsynaptique et ce sont des canaux potassium, dépendants de l'ATP (donc sensibles aux sulphonylurées comme glyburide ou glibenclamide) qui le sous-tendent [8]. Selon le modèle initial de Salter, récemment confirmé plus directement [9], l'ATP serait libérée par les fibres afférentes à grand diamètre (entrées inoffensives) et convertie dans l'espace extracellulaire en adénosine par des ecto-enzymes (figure 2). La spécificité de l'inhibition purinergique viendrait de ce que les enzymes nécessaires à la conversion de l'ATP extracellulaire en adénosine sont spécifiquement associés aux neurones nociceptifs [8]. Cet exemple de contrôle spinal de la transmission nociceptive est directement dans la lignée du concept original proposé

par Melzack et Wall, mais implique un mécanisme complètement distinct.

Ces résultats nous ont amenés à suggérer que l'action inhibitrice de l'adénosine sur les neurones nociceptifs représenterait le substrat neurochimique à la base, chez l'humain, de l'analgésie par vibration ou stimulation électrique cutanée (faible intensité, haute fréquence; TENS) [8]. En effet, plusieurs études démontrent que l'analgésie produite par ce type de stimulation n'est pas bloquée efficacement par la naloxone ou d'autres antagonistes des opiacés [10, 11]. De même, l'inhibition GABAergique au niveau des segments spinaux n'apparaît pas avoir les caractéristiques physiologiques qui pourraient l'associer à des stimulus répétés à hautes fréquences [8, 12]. Une récente étude clinique contrôlée présente des résultats prometteurs en ce sens. En effet, la caféine, une méthylxanthine, à des doses où elle agit comme antagoniste des récepteurs de l'adénosine (purinergiques P<sub>1</sub>), bloque l'analgésie causée par le TENS (haute fréquence, faible intensité) chez 17 sujets volontaires normaux soumis à une douleur thermique infligée à l'avant-bras [13].

Ces résultats sont particulièrement importants parce que les méthylxan-

## RÉFÉRENCES

23. Yashpal K, Pitcher GM, Henry JL. Noxious peripheral stimulation produces antinociception mediated *via* substance P and opioid mechanisms in the rat tail-flick test. *Brain Res* 1995; 674: 97-103.
24. Krnjevic K. Effects of substance P on central neurons in cats. In: von Euler US, Pernow B, eds. *Substance P*. New York: Raven Press, 1977: 217-30.
25. Nowak LM, Macdonald RL. Substance P decreases a potassium conductance of spinal cord neurons in cell culture. *Brain Res* 1981; 214: 416-23.
26. Randić M, Kolaj M, Kojić L, Cerne R, Cheng G, Wang RA. Interaction of neuropeptides and excitatory amino acids in the rat superficial spinal dorsal horn. *Prog Brain Res* 1995; 104: 225-53.
27. Salter MW, Henry JL. Purine-induced depression of dorsal horn neurons in the cat spinal cord: enhancement by tachykinins. *Neuroscience* 1987; 23: 903-15.
28. De Koninck Y, Salter MW, Henry JL. Substance P released endogenously by high intensity sensory stimulation potentiates purinergic inhibition of nociceptive dorsal horn neurons by peripheral vibration. *Neurosci Lett* 1994; 176: 128-32.
29. Merskey H, Hamilton JT. An open label trial of the possible analgesic effects of dipyridamole. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 34-7.
30. Jessell TM, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 1977; 268: 549-51.
31. Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, Mudge AW, Leeman SE. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord *in vivo*. *Nature* 1980; 286: 155-7.
32. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980; 284: 351-3.
33. Gouardères C, Beaudet A, Zajac JM, Cros J, Quirion R. High resolution radioautographic localization of [<sup>125</sup>I]FK-33-824-labelled mu opioid receptors in the spinal cord of normal and deafferented rats. *Neuroscience* 1991; 43: 197-209.
34. Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, Satoh M. Double *in situ* hybridization study on coexistence of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptor mRNAs with preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. *Mol Brain Res* 1995; 30: 203-10.

thines font partie intégrante de notre régime quotidien (café, thé, chocolat, boissons gazeuses non alcoolisées, etc.), ce qui peut donc avoir des conséquences directes sur l'efficacité des traitements comme le TENS et la vibration. D'après les estimations de Marchand *et al.*, une dose de caféine équivalente à deux ou trois tasses de café pourrait suffire à bloquer complètement l'effet du TENS [13]. Il est donc raisonnable de penser que de tels facteurs puissent expliquer, en partie, le succès variable observé avec ce type de traitement.

Ces résultats permettent également d'envisager des stratégies pour l'amélioration de l'efficacité de ce genre de thérapie. En effet, connaissant le médiateur chimique endogène libéré par une stimulation périphérique spécifique, il devient possible d'interférer avec le traitement pour en améliorer l'efficacité. Ainsi, au lieu de recourir à un analgésique systémique, on peut envisager l'utilisation d'un médicament qui interfère avec le mécanisme neurochimique endogène déclenché par la stimulation somatique pour en potentialiser les effets. Cette approche a l'avantage de permettre une certaine spécificité que l'administration systémique d'un analgésique ne donne pas. Par exemple, une molécule qui interférerait avec la dégradation ou la capture de l'adénosine, comme des inhibiteurs d'adénosine désaminases, d'adénosine kinases ou du transport membranaire des nucléosides [14, 15], pourrait affecter de manière préférentielle les sites synaptiques purinergiques qui sont particulièrement recrutés par une stimulation somatique appropriée. Une telle stratégie est plus intéressante que l'usage direct d'analogues de l'adénosine en injection globale qui, bien qu'en partie efficace [16, 17], apparaît peu prometteur parce que ces substances ont un certain nombre d'autres effets comportementaux, tels la sédation et l'ataxie, qui peuvent limiter leur utilité comme analgésiques. Ces effets secondaires ne sont d'ailleurs pas surprenants puisque des neurones dans plusieurs régions du SNC sont inhibés par l'activation des récepteurs de l'adénosine [18]. Le développement d'agonistes spécifiques permettra peut-être de cibler exclusivement les effets antinociceptifs de

ces substances. En attendant, l'utilisation de médicaments qui affectent la libération et les mécanismes qui terminent l'action de l'agent endogène est une alternative intéressante.

En résumé, on peut donc tirer deux conséquences cliniques de ces résultats. D'abord, les patients qui reçoivent un traitement par vibration ou TENS pour soulager leur douleur devraient s'abstenir de prendre des méthylxanthines, comme la caféine. Ensuite, on devrait considérer l'usage d'inhibiteurs de la capture ou de la dégradation enzymatique de l'adénosine pour améliorer l'efficacité de ce type de traitement.

## Substance P et douleur

Depuis les travaux initiaux de Hökfelt et ceux de Henry, démontrant un lien anatomique [19] et fonctionnel [20] entre la substance P, les fibres afférentes fines et les neurones des cornes postérieures de la moelle, impliquant sérieusement ce peptide dans la transmission de la douleur, un grand nombre de travaux ont été consacré à ce sujet. Ce domaine de recherche connaît un essor particulier depuis l'avènement d'une nouvelle génération d'antagonistes non peptidiques [21, 22], plus spécifiques, stables et qui traversent la barrière hémato-encéphalique. Ces nouveaux antagonistes ont permis, entre autres, l'usage d'administrations systémiques pour identifier, *in vivo*, des réponses synaptiques impliquant la substance P endogène et déclenchées par la stimulation naturelle de récepteurs cutanés nociceptifs [22, 23]. Il ne s'agit pas ici de revoir en règle les résultats associant la substance P à la transmission de la douleur, mais plutôt de souligner des données récentes qui illustrent comment ce type de neuromodulateur peut servir à conditionner l'appareil sensoriel spinal et ainsi affecter l'impact des entrées multiples qui bombardent les neurones nociceptifs, y compris l'inhibition.

## Substance P: un conditionneur synaptique

Très tôt, Krnjevic avait observé que la substance P stimulait directement les neurones en augmentant leur résistance d'entrée [24]. Ce phénomène



## RÉFÉRENCES

35. Ma W, Ribeiro-da-Silva A, De Koninck Y, Radhakrishnan V, Henry JL, Cuello AC. Substance P and enkephalin immunoreactivities in axonal boutons presynaptic to physiologically identified dorsal horn neurons. An ultrastructural multiple-labeling study in the cat. *Neuroscience* 1997 (sous presse).

36. Ribeiro-da-Silva A, Pioro EP, Cuello AC. Substance P- and enkephalin-like immunoreactivities are colocalized in certain neurons of the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. An ultrastructural double-labeling study. *J Neurosci* 1991; 11: 1068-80.

37. Cuello AC. Nonclassical neuronal communications. *Fed Proc* 1983; 42: 2912-22.

38. Liu H, Brown JL, Jasmin L, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW, Basbaum AI. Synaptic relationship between substance P and the substance P receptor: light and electron microscopic characterization of the mismatch between neuropeptides and their receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1009-13.

39. Ma W, Ribeiro-da-Silva A, De Koninck Y, Radhakrishnan V, Henry JL, Cuello AC. Quantitative analysis of substance P immunoreactive boutons on physiologically characterized dorsal horn neurons in the cat lumbar spinal cord. *J Comp Neurol* 1996; 376: 45-64.

40. De Koninck Y, Ribeiro-da-Silva A, Henry JL, Cuello AC. Spinal neurons exhibiting a specific nociceptive response receive abundant substance P-containing synaptic contacts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5073-7.

41. Yashpal K, Henry JL. Endorphins mediate overshoot of substance P-induced facilitation of a spinal nociceptive reflex. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 303-7.

42. Pitcher GM, Yashpal K,Coderre TJ, Henry JL. Mechanisms underlying antinociception provoked by heterosegmental noxious stimulation in the rat tail-flick test. *Neuroscience* 1995; 65: 273-81.

43. Henry JL. Role of circulating opioids in the modulation of pain. *Ann NY Acad Sci* 1986; 467: 169-81.

44. Pomeranz B, Stux G. *Basics of acupuncture*, 3<sup>e</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995.

45. Oshita S, Yaksh TL, Chipkin R. The antinociceptive effects of intrathecally administered SCH32615, an enkephalinase inhibitor in the rat. *Brain Res* 1990; 515: 143-8.

46. Sawynok J, Sweeney MI. The role of purines in nociception. *Neuroscience* 1989; 32: 557-69.

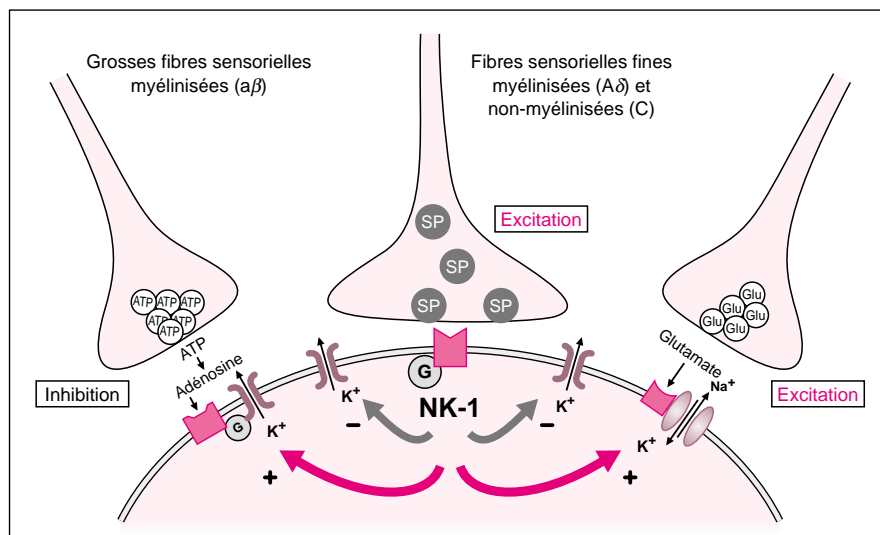


Figure 3. **Substance P: un conditionneur synaptique.** Interactions entre la substance P et les autres entrées affectant l'excitabilité des neurones nociceptifs des cornes postérieures de la moelle épinière. La substance P (SP) stimule directement les neurones nociceptifs en diminuant une conductance potassium, ce qui a pour effet d'augmenter leur résistance d'entrée et donc d'amplifier les autres entrées. De plus, l'activation des récepteurs NK-1 potentialise à la fois les réponses glutamatergiques excitatrices et purinergiques inhibitrices, via des mécanismes intracellulaires. La réactivité entière des neurones nociceptifs est donc affectée: on sensibilise ces neurones pour qu'ils réagissent plus à des entrées nocives et, en parallèle, on améliore les freins en amplifiant la puissance du contrôle inhibiteur.

fut plus tard principalement associé à la diminution d'une conductance potassium [25]. L'impact direct de ce type de mécanisme est d'accroître la sensibilité du neurone à d'autres entrées; l'amplification des entrées glutamatergiques en est un exemple (figure 3). Récemment, on a démontré également l'existence d'autres types de modulation des réponses synaptiques rapides engendrées par la substance P agissant sur son récepteur (NK-1). Ainsi, l'activation des récepteurs NK-1 potentialise également les réponses glutamatergiques via un mécanisme intracellulaire [26]. Ce peptide ne servirait donc pas seulement à transmettre une excitation, mais aussi à modifier le gain d'autres entrées excitatrices (figure 3).

## Substance P et purines

On a récemment découvert un nouveau rôle de modulateur aux neurokinines: elles potentialisent également l'action inhibitrice des purines [27]. Cette interaction semble spécifique de l'adénosine et n'est pas que

pharmacologique, parce qu'on peut la reproduire en stimulant la libération de substance P endogène qui interagit alors sur l'inhibition purinergique provoquée par la vibration cutanée [28]. La substance P n'agit donc plus seulement comme potentialisateur des entrées excitatrices, mais amplifie également les entrées inhibitrices (figure 3). La réactivité entière des neurones nociceptifs serait ainsi affectée. On ajoute donc des dimensions nouvelles à la perspective initiale de Melzack et Wall. D'abord, on peut sensibiliser les neurones nociceptifs de la moelle pour qu'ils réagissent plus à des entrées nocives. De plus, en parallèle, on amplifie la capacité du système de contrôler le relais de cette information vers le cerveau.

Ce type de résultat ouvre également la porte à d'autres stratégies de traitement, afin d'exploiter de manière plus spécifique l'action antinociceptive de l'adénosine. En effet, on pourrait s'attendre à ce que les neurones excités par les neurokinines endogènes, à la suite de stimulus

nocifs, soient particulièrement sensibles à l'inhibition due à l'adénosine. Si ces stimulus nocifs n'augmentent la sensibilité à l'adénosine que d'une sous-population de neurones, il devient envisageable que les agonistes de l'adénosine les inhibent de manière sélective à des doses qui n'affectent pas les neurones non nociceptifs. Cette possibilité n'a pas été spécifiquement considérée, jusqu'à présent, dans le cadre d'études animales et exigerait qu'on fasse appel à des modèles impliquant une sensibilisation à la douleur, ce qui est peut-être le mieux reflété dans le cas de douleurs chroniques que lors de douleurs aiguës. Dans cette optique, Merskey a entrepris une étude clinique pilote afin d'étudier les effets du dipyridamole (Persantine®), un inhibiteur de la capture de l'adénosine. On a donné du dipyridamole à des patients ayant des problèmes prolongés de douleur et insensibles aux thérapies courantes. Sept des onze patients testés ont signalé un soulagement significatif de leur douleur après avoir pris le médicament [29]. Bien que ces résultats cliniques initiaux soient encourageants, des études contrôlées sont nécessaires pour confirmer la réalité de ces effets et en déterminer le mécanisme ainsi que le site d'action. Enfin, s'il devenait possible de séparer pharmacologiquement les voies cellulaires de modulation des mécanismes glutamatergiques et purinergiques déclenchés par l'action des neurokinines (figure 3), on pourrait voir naître de nouvelles classes de composés affectant spécifiquement l'efficacité de l'analgésie purinergique.

## Substance P et enképhaline

Un autre mécanisme de contrôle impliquant une interaction entre la substance P et d'autres agents endogènes relève du lien substance P-opioides. En effet, après la suggestion initiale d'un rôle pour la substance P dans la transmission de la douleur [19, 20], l'observation qui a, sans doute, eu le plus d'impact quant à l'intérêt que l'on porte à ce peptide vient de ce que la morphine et d'autres opiacés inhibent la libération de substance P dans la moelle et le trijumeau [30, 31]. D'où la suggestion, sans doute prématurée, que ce méca-

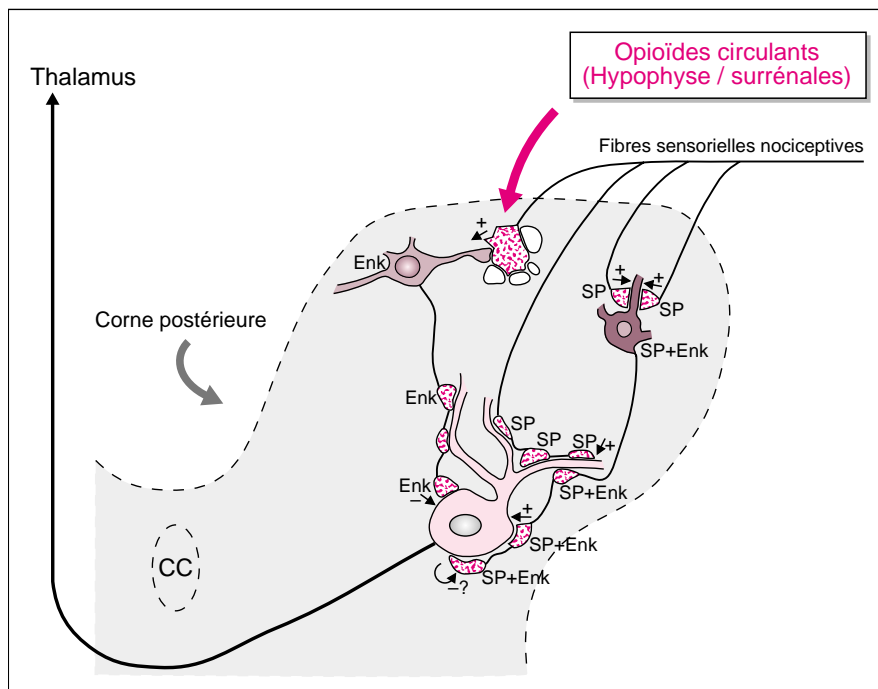


Figure 4. **Substrat neuronal des interactions entre substance P et opioïdes endogènes.** Récapitulation des interactions synaptiques et hormonales entre les neurones utilisant la substance P (SP) et le système opioïdiergique dans la moelle épinière sensorielle, tenant compte des données anatomiques, physiologiques et pharmacologiques disponibles. Le ligand endogène agissant sur les terminaisons des fibres sensorielles serait un peptide opioïde, distinct de l'enképhaline endogène, libérée par les neurones des cornes postérieures. Plusieurs systèmes opioïdiergiques seraient donc impliqués dans la régulation de la libération de la substance P. Les récepteurs des opioïdes situés sur les terminaisons des fibres afférentes contenant de la substance P seraient ciblés par des opioïdes endogènes, mais extrinsèques à la moelle. L'enképhaline intrinsèque (Enk), pour sa part, serait impliquée au niveau d'un circuit réflexe spinal déclenché par des entrées sensorielles nociceptives utilisant la substance P. CC: canal central. (D'après [35].)

nisme explique l'action antinociceptive des opiacés et des peptides opioïdes. En accord avec le modèle initial de Melzack et Wall qui avait d'abord proposé des interactions présynaptiques, on émet alors l'hypothèse que ces ligands agissent sur des récepteurs des peptides opioïdes situés sur les terminaisons des fibres sensorielles nociceptives. Plusieurs études démontrent d'ailleurs la synthèse de récepteurs des opiacés par les fibres sensorielles [32-34]. On se heurte cependant à l'absence quasi totale de boutons enképhalinergiques présynaptiques dans les terminaisons immunoréactives à la substance P, bien qu'on en retrouve établissant un contact avec des axones non immunoréactifs à la substance P [32, 36]. Cette observation n'est pas obligatoirement perti-

nente si ces peptides agissent tout simplement à distance [37, 38]. Mais alors, pourquoi retrouverait-on une innervation spécifique des fibres qui ne contiennent pas de substance P? En outre, nos résultats d'immunohistochimie en microscopie électronique tendent à indiquer une action locale de ces peptides, à la manière des mécanismes synaptiques traditionnels [39, 40]. Nos données provenant d'études multidisciplinaires récentes où nous combinons pharmacologie des réflexes nociceptifs spinaux, électrophysiologie cellulaire et immunohistochimie ultrastructurale, nous permettent d'esquisser un schéma des circuits synaptiques reliant la substance P et l'enképhaline dans la corne sensorielle de la moelle (figure 4, pour une revue plus

détaillée, se référer à [35]). Ces résultats nous forcent à repenser l'interaction entre la substance P et l'enképhaline endogènes dans la moelle, plus complexe qu'envisagée à l'origine. On sait qu'un certain nombre de boucles de rétrocontrôle existent entre la libération de substance P et celle d'endorphines. L'administration de substance P dans les espaces méningés [41] ou une stimulation nocive produit la libération d'endorphines, *via* l'activation de récepteurs de la substance P (NK-1) [23]. Ce mécanisme semble être localisé au niveau des segments spinaux puisqu'il persiste chez les animaux spinaux [42]. Le substrat neuronal probable de ce réflexe au niveau de la moelle a été récemment mis en évidence [35, 36]. En revanche, Henry a démontré la présence d'endorphines provenant de la circulation sanguine qui agissent sur les réponses nociceptives des neurones des cornes postérieures [43]. Ces données nous permettent d'envisager au moins deux sites d'action distincts des opioïdes dans la moelle: un sur les terminaisons centrales des fibres sensorielles (présynaptique) et l'autre directement sur les neurones nociceptifs des cornes postérieures (postsynaptique). Le ligand endogène agissant sur les terminaisons des fibres sensorielles pourrait donc être un peptide opioïde circulant, alors que l'enképhaline endogène des neurones des cornes postérieures serait plutôt impliquée au niveau d'un circuit réflexe spinal déclenché par des entrées sensorielles nociceptives (*figure 4*). Encore ici, l'exploitation des systèmes endogènes par des stimulations périphériques spécifiques se présente comme une voie intéressante de traitement. La libération d'opioïdes endogènes serait plutôt produite par des stimulations de forte intensité (nocives) et à basse fréquence (1-5 Hz), comme pour l'acupuncture ou l'électroacupuncture [44]. On peut donc, ici aussi, envisager des traitements qui visent à affecter l'efficacité, la puissance d'action, ou la demi-vie dans le tissu des opioïdes endogènes [45].

## Opioïdes et purines

Des données récentes viennent ajouter un autre niveau de complexité au tableau d'interactions présentées ici. L'adénosine pourrait servir d'inter-

médiaire synaptique à certaines inhibitions causées par les opiacés [46]. On ne sait pas encore à quel point ce mécanisme serait généralisable à tous les mécanismes opioïdiques. Pour l'instant, il semble plutôt impliquer la libération d'adénosine par la morphine. Il s'agit donc d'un mécanisme distinct de ceux impliquant la libération d'ATP après l'activation des grosses fibres afférentes. Encore une fois, la mise en évidence de cette interaction ouvre la porte à l'usage de manipulations pharmacologiques qui interféreraient avec les mécanismes endogènes, afin d'influencer l'efficacité des traitements par les opiacés [14, 15].

## Conclusion

A la suite de la proposition initiale de Melzack et Wall d'un contrôle actif de l'information sensorielle au niveau spinal, un nombre important de travaux ont permis de découvrir une multitude de mécanismes neurochimiques qui sous-tendent l'intégration synaptique complexe présente dans la moelle épinière. Nous avons souligné des contributions récentes qui ont mis en évidence des mécanismes neuro-

chimiques endogènes que l'on peut déclencher par des stimulations somatiques spécifiques et qui sont capables de supprimer le relais de l'information nociceptive au cerveau, provoquant ainsi une analgésie. Ces découvertes permettent d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques du traitement de la douleur. Il s'agit d'aider, soit par potentialisation pharmacologique, soit par interférence avec les mécanismes intrinsèques qui terminent l'action des transmetteurs endogènes, les réponses synaptiques évoquées par des stimulations périphériques spécifiques. Ce type d'approche permet donc d'exploiter plus spécialement les voies nerveuses impliquées dans le contrôle de la douleur en évitant d'affecter d'autres centres, ce qui induirait des effets secondaires indésirables ■

## Remerciements

L'auteur tient à remercier *The National Institute for Neurological Disorders and Stroke* des États-Unis, le Conseil de recherches médicales (CRM) du Canada et le Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) du Québec pour leur soutien financier.

## Summary

### Pain transmission: endogenous spinal control mechanisms

The initial model proposed by Melzack and Wall in 1965 of a control of nociceptive input at the spinal cord level has had a profound impact on sensory research. It has particularly inspired numerous studies aimed at elucidating the synaptic organisation of the posterior horns to understand the integrative processes affecting transmission of noxious input and, as a consequence, the perception of pain. Recent results have helped identify novel endogenous neurochemical mechanisms responsible for a rich control of nociceptive neurones. These findings include a role for substance P in the mediation and modulation of nociceptive input, an adenosine-mediated inhibition of spinal nociceptive neurones in response to activation of vibration sensitive afferents, and circulating opioids as well as spinal enkephalins involved in feedback responses to substance P-mediated nociceptive input. The purine-mediated inhibition is thought to underlie the analgesia in humans produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (high frequency/low intensity, TENS) and vibration, while endogenous opioids are thought to mediate analgesia produced by acupuncture or electro-acupuncture (low frequency/high intensity, TENS). The identification of these endogenous spinal mechanisms as well as several types of interactions between substance P, purines and opioids have allowed us to extend original views proposed by Melzack and Wall and envisage new avenues for the treatment of pain, such as exploiting drugs aimed at prolonging or potentiating the actions of endogenous purines and/or enkephalins released upon specific peripheral stimuli.