

■■■■ **Un analgésique non opioïde à large spectre, modulateur de l'activité des récepteurs cholinergiques nicotiques centraux.** Le rôle des récepteurs cholinergiques dans la modulation de l'information nociceptive a été mis en évidence dès 1932 lorsque fut démontrée l'activité analgésique de la nicotine. Mais ce résultat n'a jamais suscité beaucoup d'intérêt du fait de la faiblesse de cette activité et de l'importance des effets secondaires de cette molécule. Plus récemment, la mise en évidence d'une activité cholinergique nicotinique très puissante d'un extrait de peau d'une grenouille équatorienne, *Epipedobates tricolor*, a relancé l'intérêt de cette voie de recherche avec la caractérisation de l'épibatidine douée d'une activité analgésique 200 fois plus puissante que celle de la morphine, mais trop toxique pour pouvoir être utilisée en clinique. Partant de ce résultat, un ligand spécifique du sous-type central  $\alpha 4\beta 2$  de ce récepteur, l'ABT-594, a été synthétisé par les laboratoires Abbott, et ses activités analgésiques viennent d'être rapportées [1]. Avec trois tests nociceptifs comportementaux (aigu à chaleur radiante; prolongé dû à une injection sous-cutanée de formol; neuropathique par ligature partielle de racines dorsales de nerfs spinaux lombaires) cette molécule présente une activité analgésique de 30 à 70 fois plus puissante que la morphine à doses équimolaires. Elle diminue: (1) la libération de substance P induite par la stimulation par la capsaïcine des fibres nociceptives amyéliniques de type C; (2) l'activité des neurones nociceptifs spinothalamiques induite par les stimulations nociceptives (fibres C) mais pas par les stimulations non nociceptives (fibres A $\beta$ ). Lorsqu'elle est injectée dans le noyau raphé magnus, elle induit une analgésie puissante en activant les mécanismes des systèmes de contrôles inhibiteurs descendants de la douleur issus de ce noyau. Toutes ces actions sont sélectivement bloquées par la mécamylamine, un antagoniste du récepteur cholinergique. Enfin, après une prise chronique, l'ABT-594 ne produit pas de syn-

drome de sevrage comme le fait la morphine. Ces propriétés mises en évidence chez les rongeurs sont actuellement testées chez l'homme. Si on les retrouve sans effets secondaires (la nicotine induit aussi une dépendance!), la mise au point de molécules nicotiques, du type de l'ABT-594, possédant un large spectre d'activité antalgique par liaison très spécifique à un récepteur cholinergique central de type  $\alpha 4\beta 2$ , pourrait constituer une voie de recherche originale. Elle permettrait le développement d'une approche thérapeutique nouvelle pour le traitement de la douleur par la mise au point de molécules qui pourraient s'avérer aussi efficaces, voire plus, que les morphiniques, sans les effets secondaires liés à cette famille d'analgésiques centraux.

[1. Bannon AW, et al. *Science* 1998; 279: 77-81.]

■■■■ **La peur donne des ailes... mais aussi de l'oreille et de la mémoire.** La transmission synaptique est le premier mécanisme par lequel les neurones communiquent. La principale hypothèse concernant les bases moléculaires et fonctionnelles de la mémoire et de l'apprentissage repose sur l'observation d'une augmentation prolongée de l'efficacité synaptique après des stimulations à haute fréquence, on parle de potentialisation à long terme ou LTP (*m/s n° 8, vol. 8, p. 870*). Il est devenu courant de pouvoir induire une LTP sur des tranches de tissu, en particulier d'hippocampe, au laboratoire, mais la question reste entière de savoir si le mécanisme d'acquisition d'un comportement chez l'animal repose sur les mêmes bases moléculaires. Deux articles récemment parus dans *Nature* lèvent le doute en montrant qu'une forme classique de conditionnement pavlovien induit une augmentation de l'efficacité synaptique au niveau de l'amygdale latérale [1, 2]. Le conditionnement pavlovien classique implique un stimulus de conditionnement: un son audible (la fameuse clochette de Pavlov est

aujourd'hui remplacée par un haut-parleur), et un stimulus associé qui va créer la peur chez l'animal: un choc électrique dans une patte. Lors d'une première étape de l'entraînement le stimulus sonore est délivré seul. Les ondes sonores sont perçues par l'oreille, adressées au thalamus puis à l'amygdale, où l'enregistrement électrophysiologique est réalisé. Puis vient la période de conditionnement proprement dit au cours de laquelle le stimulus associé est délivré immédiatement après le stimulus de conditionnement, entraînant bientôt l'apparition d'un comportement évoluant la peur dès l'audition du stimulus de conditionnement. Dans le premier article, les auteurs travaillent chez le rat éveillé et observent une augmentation importante des réponses au son conditionnant dans l'amygdale latérale, correspondant à l'augmentation observée après une LTP. Si les deux stimulus ne sont pas associés, c'est-à-dire si le choc est délivré de façon aléatoire avant, pendant ou après le son et avec des délais variables, il n'existe pas d'augmentation des potentiels enregistrés dans l'amygdale. Enfin, si le stimulus sonore est délivré seul durant un certain temps, le comportement de peur s'éteint et, simultanément, les potentiels reviennent à un niveau normal. Le second article rapporte des résultats très complémentaires sur un modèle *in vitro*, les tranches étant réalisées après conditionnement de l'animal; il montre, en particulier, la sélectivité du renforcement synaptique pour les seules voies thalamo-amygdaliennes auditives. Voici donc de forts arguments pour les tenants de la LTP comme base de la mémoire et de l'apprentissage. Reste à savoir si les mécanismes moléculaires mis en jeu lors du renforcement synaptique induit par un comportement sont de même nature que ceux induits par la stimulation électrique de la LTP expérimentale (*m/s n° 5, vol. 13, p. 698*).

[1. Rogan MT, et al. *Nature* 1997; 390: 604-7.]

[2. McKernan MG, et al. *Nature* 1997; 390: 607-11.]