

Les protéine-kinases A et C sont différemment impliquées dans la douleur consécutive à des lésions tissulaires ou nerveuses

Les cliniciens ont à leur disposition des molécules et des moyens efficaces pour soulager la douleur aiguë (post-opératoire ou traumatique par exemple) alors qu'ils sont beaucoup plus limités pour traiter les douleurs chroniques, en particulier non cancéreuses, pour lesquelles les morphiniques ne sont pas toujours efficaces. Des résultats récents, s'appuyant sur de nouveaux modèles animaux de douleurs persistantes, permettront peut-être d'identifier des cibles pharmacologiques potentielles pour prévenir et traiter les douleurs chroniques. Deux enzymes sont actuellement très étudiées pour les changements qui interviennent à long terme dans la moelle épinière au cours du développement de la douleur chronique: la protéine-kinase A (PKA), impliquée dans la transmission de l'activité de récepteurs dépendants du système adénylyl cyclase-AMPc qui interviennent dans la sensibilisation des fibres nociceptives primaires au cours de l'inflammation; la protéine-kinase C (PKC) impliquée dans la transmission de l'activité des récepteurs métabotropiques du glutamate, neurotransmetteur des fibres nociceptives primaires. Grâce à la technique d'inactivation de gène, on peut étudier le rôle de molécules spécifiques pour lesquelles on ne disposait pas jusqu'à présent de molécules activatrices ou inhibitrices suffisamment spécifiques [1] et qui constituent des cibles pharmacologiques potentielles. C'est la méthode qu'a utilisée l'équipe d'Allan Basbaum à San Francisco (CA, USA) en créant deux souches de souris porteuses de l'inactivation des gènes spécifiques du

tissu nerveux: soit d'une isoforme de la PKC, la PKC γ , soit d'une sous-unité de la PKA, la RI β -PKA; ils ont alors pu disséquer le rôle spécifique de ces deux enzymes dans la douleur persistante consécutive à une lésion, soit tissulaire, soit nerveuse [2, 3].

Dans les deux cas, la délétion des gènes permet le développement d'animaux viables, ayant une apparence normale et surtout, résultat intéressant, dont les réponses à une douleur aiguë ne sont pas modifiées: les seuils de réponses de retrait de la patte à une stimulation mécanique (poils de von Frey) ou thermique (chaleur radiante) ne sont pas modifiés.

L'injection de formol dilué, molécule inflammatoire produisant des lésions tissulaires, est à l'origine d'une réponse biphasique de léchage de la patte de l'animal ayant reçu l'injection [4]: une phase précoce suit immédiatement l'injection, résultant de l'activation directe des fibres afférentes primaires de petit diamètre, «fibres de la douleur», et n'est pas modifiée chez les souris transgéniques (en accord avec l'absence de modification des réponses à la douleur aiguë); une phase tardive prolongée suit le développement de l'inflammation et est significativement diminuée chez les deux souris transgéniques. Dans les deux cas le volume de l'œdème et l'inflammation neurogène évaluée par l'extravasation plasmatique après injection de capsaïcine sont aussi diminués. Ces résultats suggèrent que PKC γ et RI β -PKA sont impliquées dans les processus nociceptifs rencontrés dans les conditions inflammatoires, associées sans doute à d'autres systèmes de seconds messagers.

La ligature partielle du nerf sciatique a pour conséquence le développement d'une lésion nerveuse qui se traduit par une neuropathie périphérique [5, 6], à l'origine d'une hyperalgésie (exagération de la réponse comportementale à une stimulation nociceptive) et d'une allodynie (production d'une douleur par une stimulation non nociceptive). L'inactivation du gène PKC γ (souris PKC $\gamma^{-/-}$) empêche le développement de la douleur neuropathique alors que celle de RI β -PKA (souris RI β -PKA $^{-/-}$) est sans effet. La substance P (SP, un neuropeptide présent dans les «fibres de la douleur», libéré au cours de leur stimulation) (figure 1) et son récepteur (NK1) sont l'objet d'une réorganisation dans la corne dorsale de la moelle épinière au cours des syndromes douloureux chroniques: la libération de SP est diminuée et la concentration du récepteur NK1 est augmentée après la ligature partielle du sciatique. Les auteurs de ce travail ont montré que ces modifications neurochimiques ont été observées chez les souris RI β PKA $^{-/-}$, alors qu'elles sont absentes chez les souris PKC $\delta^{-/-}$. Une réorganisation neurochimique limitée de la corne dorsale et une faible réponse comportementale à la douleur neuropathique sont donc associées. Ce résultat souligne des différences qui se manifestent entre les processus physiopathologiques à l'origine des douleurs consécutives à une lésion tissulaire (inflammation) ou à une lésion nerveuse (ligature partielle du nerf sciatique). Par ailleurs, la PKC γ , caractérisée par immunohistochimie, n'est présente que dans un sous-groupe d'interneurones de la partie interne de la *substantia gelatinosa*,

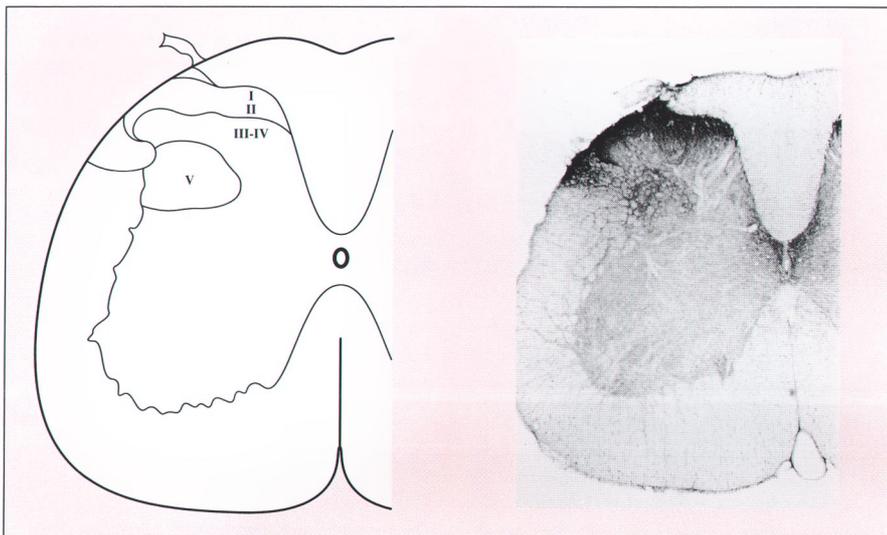


Figure 1. **Immunohistochimie de la substance P dans la corne dorsale de la moelle épinière lombaire chez le rat.** Noter la forte densité de marquage dans les couches I et II, localisation des terminaisons des fibres afférentes primaires de petit diamètre qui interviennent spécifiquement dans la transmission des messages douloureux. (Photo S. Pezet-Froissart.)

couche II de la corne dorsale (*figure 1*), là où se termine une sous-population de fibres afférentes primaires de petit diamètre qui interviennent spécifiquement dans la transmission de messages non douloureux.

Dans une perspective clinique, la mise au point d'inhibiteurs sélectifs de la

PKC γ permettrait, du fait de sa distribution anatomique très étroite, de soulager les douleurs neuropathiques consécutives à une lésion nerveuse sans les effets secondaires des inhibiteurs non sélectifs des autres isoformes de la PKC. Il pourrait en être de même pour les douleurs inflamma-

toires avec des inhibiteurs sélectifs de la RI β -PKA, l'isoforme spécifique du système nerveux. Dans les deux cas cet effet recherché ne viendrait pas interférer avec le rôle protecteur important exercé par la douleur aiguë puisque les réponses nociceptives aiguës ne sont pas altérées dans les deux souches de souris transgéniques, mettant ainsi en valeur des thérapies spécifiques de douleurs en rapport avec leur origine.

B.C.

1. Onteniente B. Mieux comprendre le rôle des neurotrophines dans le système nerveux grâce à l'invalidation génique. *Med Sci* 1995; 11: 1141-3.
2. Malmberg AB, Brandon EP, Idzerda RL, Liu H, McKnight GS, Basbaum A. Diminished inflammation and nociceptive pain with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 1997; 17: 7462-70.
3. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum A. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997; 278: 279-83.
4. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.
5. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18.
6. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rats that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.