

■■■■ **L'IL-1 β , un neurotransmetteur un peu spécial.** L'excitotoxicité due à une activation neuronale excessive par le glutamate [1] a été impliquée dans de nombreuses situations de neurodégénérescence, liées par exemple à une ischémie cérébrale ou à un traumatisme. Elle est facilitée par l'administration d'IL-1 β , ce qui a conduit à l'hypothèse d'une interaction mortifère entre des mécanismes de l'inflammation et de la neurotransmission. La co-administration, dans le striatum de rats, d'IL-1 β et d'un analogue du glutamate, l'AMPA, provoque ainsi une dégénérescence étendue bien au-delà des limites de ce noyau gris central du cerveau, notamment dans le cortex cérébral, alors que l'AMPA seul donne une lésion striatale et l'IL-1 β seule pas de neurodégénérescence [2]. Nancy Rothwell (Université de Manchester, Grande-Bretagne), dont l'équipe avait réalisé ces études, s'est toutefois demandé pourquoi cet effet facilitateur n'existait que dans certains cas, lorsque les infusions étaient proches de zones striatales qui se projettent dans l'hypothalamus latéral, alors que les infusions dans des régions projetant vers le pallidum ou la substance noire n'étaient pas la neurodégénérescence au cortex. Elle vient de donner une réponse surprenante à cette question en identifiant un circuit nerveux polysynaptique, passant par l'hypothalamus et atteignant le cortex cérébral, qui est activé par l'IL-1 β [3]. L'infusion de la cytokine à proximité des neurones à projection hypothalamique du striatum ventral et du noyau accumbens provoque en effet un accroissement important (10 fois) de la synthèse d'IL-1 β par des neurones de l'hypothalamus latéral et encore plus considérable (100 fois) par des neurones du cortex cérébral atteints ensuite par la neurodégénérescence. L'administration d'un antagoniste de l'IL-1 β dans l'hypothalamus (l'IL-1ra) bloque cet effet facilitateur, ce qui démontre l'implication d'une signalisation par l'IL-1 β dans le circuit. L'IL-1 β se voit ainsi promue neurotransmetteur... de mort.

[1. Brouillet E, *et al. Med Sci* 2000; 16: 57-63.]
 [2. Lawrence CB, *et al. Eur J Neurosci* 1998; 10: 1188-95.]
 [3. Allan SM, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5580-5.]

■■■■ **L'union (entre neurotransmetteurs) fait la force...** La somatostatine (STT) et la dopamine sont deux neurotransmetteurs qui possèdent certaines caractéristiques fonctionnelles et structurales communes. Les interactions observées entre les deux systèmes, somatostatinergique et dopaminergique, pourraient résulter de la formation d'hétérodimères entre les récepteurs de la SST et de la dopamine [1]. Parmi ceux-ci, les récepteurs SSTR5 de la SST et D2R de la dopamine sont tous deux exprimés dans certains neurones du striatum. Ils appartiennent à la famille des RCPG (récepteurs couplés aux protéines G), forment des homodimères et sont couplés à une protéine Gi inhibant l'adénylylase. Les deux récepteurs peuvent interagir physiquement pour former des hétérodimères caractérisés par une plus forte affinité pour leur ligand respectif, la spécificité de la liaison récepteur-ligand étant conservée, et par un meilleur couplage aux protéines Gi. La formation de ces hétérodimères entraîne de plus une synergie : la liaison d'un premier ligand sur son récepteur augmente en effet l'affinité de l'autre récepteur pour son propre ligand ainsi que le couplage aux protéines Gi. La formation d'hétérodimères de RCPG avait déjà été montrée pour d'autres récepteurs comme ceux des opiacés [2] et du GABA [3]. Même s'il reste à déterminer en quoi l'hétérodimérisation modifie le signal produit par l'activation de ces récepteurs et si elle existe physiologiquement *in vivo*, on peut envisager qu'un tel mécanisme permette d'accroître la diversité des fonctions des RCPG.

[1. Rocheville M, *et al. Science* 2000; 288: 154-7.]

[2. Jordan BA, *et al. Nature* 1999; 399: 697-700.]
 [3. Jones KA, *et al. Nature* 1998; 396: 674-9.]

■■■■ **Pour les amateurs de piment...** La capsaïcine est à l'origine de la sensation de brûlure ressentie sur la langue et dans la bouche lorsque l'on croque un piment rouge. Elle est très utilisée pour étudier les mécanismes de la nociception depuis que l'on a observé que son injection, chez le rat ou la souris nouveau-né, peut provoquer une dégénérescence sélective des fibres neuronales myélinisées de petit diamètre, ou fibres C, spécialisées dans la détection des stimulus produisant une sensation de douleur. La capsaïcine se lie à un récepteur spécifique exprimé par les terminaisons périphériques des neurones nociceptifs, le récepteur vanilloïde de type 1 (VR1) (*m/s* 1998, n° 2, p. 222). Ce récepteur est un canal cationique qui peut être activé par les composés de type vanilloïde (capsaïcine, résinifératoxine), par les protons et par une stimulation calorique (> 43°C). Deux articles récents décrivent les propriétés comportementales et physiologiques de souris dont le gène codant pour le récepteur VR1 a été invalidé [1, 2]. Ces souris sont capables, contrairement aux souris sauvages, de boire une solution de capsaïcine sans manifester la moindre gêne. Par ailleurs, l'injection de capsaïcine dans une patte antérieure qui, normalement déclenche une réaction inflammatoire accompagnée d'une réaction comportementale très vive (lèchement de la patte et secousses violentes), a peu d'effets chez les souris mutantes et l'inflammation est très modérée. Leur sensibilité nociceptive à la chaleur, évaluée à l'aide de tests comportementaux (immersion de la queue dans un bain d'eau chaude et test de la plaque chaude), est aussi très diminuée, mais n'est pas supprimée, ce qui suggère la mise en jeu d'autres types de récepteurs à la chaleur. Alors que les neurones du ganglion de la racine dorsale, prélevés chez des souris sau-

vages, expriment le récepteur VR1 et sont fortement activés par l'ajout d'une solution acide dans le milieu, la réponse des neurones des animaux mutants est très faible et transitoire. Le récepteur VR1 apparaît de plus indispensable au développement de la sensibilisation aux stimulus thermiques au cours de l'inflammation déclenchée par une injection de carragénine. En dehors de toute inflammation, le développement d'une sensation nociceptive à la chaleur n'est en revanche pas altéré. Ainsi, l'utilisation d'antagonistes spécifiques de ce récepteur VR1 pourrait représenter une perspective thérapeutique nouvelle pour le traitement de la douleur. Ces antagonistes pourraient en effet être très efficaces et ne provoquer que peu d'effets secondaires, du fait du ciblage spécifique du récepteur VR1.

[1. Caterina MJ, *et al. Science* 2000; 288: 306-13.]

[2. Davis JB, *et al. Nature* 2000; 405: 183-7.]

■■■■ **La substance P au cœur des mécanismes centraux de récompense et de dépendance.** Chez l'homme, la prise chronique de drogue, morphine ou héroïne par exemple, engendre un besoin irrésistible de prise de la molécule dès que s'éloigne dans le temps la dernière injection, c'est l'état de manque. Il s'accompagne d'un syndrome d'abstinence (ou de sevrage) qui caractérise la dépendance physiologique vis-à-vis de la drogue, et qui se manifeste par un ensemble de symptômes neurovégétatifs tels que la lachrymation, le tremblement, la diarrhée et le claquement des dents. Chez la souris, au cours du syndrome de sevrage, cet ensemble de symptômes est également présent, mais il est accompagné de deux symptômes moteurs supplémentaires caractéristiques de l'état de dépendance, le réflexe de Straub (élévation de la queue à la verticale) et le saut. Les mécanismes de récompense et les propriétés de dépendance des opia-

cés dépendent principalement de mécanismes dopaminergiques associés aux structures cérébrales du cerveau antérieur (striatum et noyau accumbens). Murtra *et al.* [1] montrent aujourd'hui que le neuropeptide substance P intervient de manière cruciale dans ces processus. L'invalidation génique du récepteur de la substance P chez la souris (*NKI^{-/-}*) entraîne une perte des mécanismes de récompense associés à la prise de morphine, mais pas à celle de cocaïne. Bien que certaines réponses physiologiques du syndrome d'abstinence soient toujours présentes chez les animaux *NKI^{-/-}*, y compris le réflexe de Straub, le saut, qui est considéré comme le symptôme moteur dominant de ce syndrome, est en revanche absent dans ce groupe. Ce résultat est cohérent avec la diminution des symptômes du syndrome d'abstinence à la morphine que l'on observe après une injection intracérébrale d'antagonistes spécifiques du récepteur NK1 [2]. Des travaux récents ont par ailleurs montré que la modulation pharmacologique de l'activité des récepteurs centraux de la substance P ouvre une approche radicalement nouvelle pour le traitement de la dépression et de l'anxiété [3]. Le récepteur de la substance P est exprimé à un taux élevé dans les structures du cerveau qui sont impliquées dans ces comportements, mais aussi dans celles, comme le noyau accumbens, qui sont impliquées dans les propriétés dites de récompense et associées aux processus de motivation pour les drogues opiacées. L'ensemble de ces résultats apporte donc des arguments nouveaux et convaincants en faveur d'un rôle important de la substance P dans les mécanismes de récompense et de dépendance associés à la prise d'opiacés.

[1. Murtra P, *et al. Nature* 2000; 405: 180-3.]

[2. Maldonado R, *et al. Neurosci Lett* 1993; 156: 135-40.]

[3. Kramer MS, *et al. Science* 1998; 281: 1640-5.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Neurokinine et pré-éclampsie.

La survenue d'une pré-éclampsie, définie par l'association d'une hypertension grave, et d'une protéinurie survenant au dernier trimestre de la grossesse complique de 5% à 10% des premières grossesses et met en jeu le pronostic vital de la mère. La responsabilité du placenta est établie, comme en témoigne la cédation des symptômes dès l'arrêt de la grossesse. Mais quel en est le mécanisme? La découverte, par une équipe anglaise, du neuropeptide responsable des complications hypertensives, la neurokinine B ou NKB, si elle n'explique pas le défaut initial, peut laisser espérer un moyen de détection précoce, et peut-être des antagonistes thérapeutiques [1]. Les changements hémodynamiques qui accompagnent la grossesse sont destinés essentiellement à accroître l'afflux sanguin au niveau placentaire et donc fœtal. Le réseau vasculaire local utérin doit donc s'adapter par une diminution de la résistance vasculaire. Celle-ci est contrôlée par l'invasion de la

muqueuse déciduale utérine par le trophoblaste. Au cours de la pré-éclampsie, cette invasion trophoblastique se fait anormalement, avec pour conséquence la persistance d'une importante résistance vasculaire, qui réduit le flux sanguin et conduit à l'ischémie locale, elle-même responsable de l'atteinte de l'endothélium. Il n'est donc pas surprenant que des substances vasoactives interviennent. En effet, la NKB appartient à la famille des tachykinines qui comprend la substance P (*m/s 1998, n° 6-7, p. 805*) et la neurokinine A. Ces substances vasoactives, d'expression normalement restreinte au système nerveux, se lient à des récepteurs spécifiques (NK3 pour NKB), et induisent soit une vasodilatation (substance P, NKA), soit une vasoconstriction. Au cours d'une grossesse normale, la molécule NKB est sécrétée localement (de l'ordre de 20-25 pg/mg de tissu placentaire), mais reste indétectable dans le plasma. Au contraire, chez des patientes enceintes de plus de 6 mois et atteintes de pré-éclampsie,

des concentrations 1 000 fois plus élevées sont sécrétées dans le placenta, et passent dans la circulation générale (de l'ordre de 1-6 nanomolaires). Certes, l'augmentation des taux de NKB n'est que la conséquence du défaut d'invasion trophoblastique à l'origine de l'ischémie déclenchant l'éclampsie, et tente de pallier l'anoxie placentaire et fœtale par une augmentation de la pression maternelle, notamment dans les zones portales et mésentériques. Des taux élevés ont aussi été détectés chez des patientes ayant avorté entre 9 et 14 semaines de grossesse, suggérant une augmentation précoce du peptide en cas de pré-éclampsie. Ce signal d'alerte pourra peut-être permettre de reconnaître précocement les grossesses à risque et, si des antagonistes sélectifs sont synthétisés et se révèlent actifs, la neutralisation de son effet hypertenseur pourrait enrayer les conséquences cliniques dangereuses de ce syndrome.

[1. Page NM, *et al. Nature* 2000; 405 : 797-800.]