

- involvement of heteromeric P2X2/3 receptor signaling in capsaicin-insensitive primary afferent neurons. *J Neurosci*, 2000;20:RC90.
9. Tsuzuki K, Kondo E, Fukuoka T, Yi D, Tsujino H, Sakagami M *et al.* Differential regulation of P2X(3) mRNA expression by peripheral nerve injury in intact and injured neurons in the rat sensory ganglia. *Pain*, 2001;91:351-60.
 10. Vulchanova L, Riedl MS, Shuster SJ, Stone LS, Hargreaves KM, Buell G *et al.* P2X3 is expressed by DRG neurons that terminate in inner lamina II. *Eur J Neurosci*, 1998;10:3470-8.

CS04 RÔLE DES CANAUX NAV DANS L'ACTIVITÉ DES NEURONES SPINAUX DANS DES MODÈLES DE DOULEUR NEUROPATHIQUE

P. Delmas

Laboratoire de Neurophysiologie, Marseille.

Les douleurs neuropathiques ont des origines centrales et périphériques. Dans les atteintes centrales, les principales causes de douleurs neuropathiques sont dues à des accidents ischémiques affectant les voies de passage des informations nociceptives. D'une façon générale, plus l'atteinte est centrale, et plus le traitement est aléatoire, du fait de l'atteinte fréquente des systèmes de régulation de la transmission nociceptive. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux lésions nerveuses périphériques dont la physiopathologie est relativement bien connue, en particulier grâce à l'existence de modèles animaux. Les lésions nerveuses périphériques peuvent être d'origine traumatique (fracture), chirurgicale (lésion du plexus cervical, nerf intercostal, nerf saphène, hernie discale), infectieuse (zona), métabolique (diabète, alcoolisme), vasculaire (neuropathie ischémique), immunoallergique (syndrome de Guillain Barré), toxique (colle acrylique), médicamenteuse (chimiothérapie), infectieuse (HIV) ou héréditaire. Toutes ont en commun l'apparition de foyers d'électrogénèse anormale au site de lésion. De nombreuses données expérimentales indiquent que les changements de l'expression et de l'activité des canaux sodiques présents dans les fibres nerveuses sensorielles jouent un rôle déterminant dans les mécanismes physiopathologiques de ces douleurs. La famille des canaux sodium dépendants du potentiel comprend neuf isoformes (Nav1.1-Nav1.9) (Catterall, 2000). Certaines isoformes (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9), dont on connaît encore mal les fonctions physiologiques, sont très fortement impliquées dans les douleurs neuropathiques périphériques (Amir *et al.* 2006 ; Priest et Kaczorowski, 2007). Ces isoformes présentent la particularité d'être exprimées dans les neurones somatosensoriels mais pas dans les neurones centraux et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Cette distribution tissulaire permet d'envisager le développement de drogues spécifiques de ces isoformes qui pourraient être utilisées comme analgésiques en limitant les effets secondaires neurotoxiques et cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Amir R *et al.* The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7:S1-S29.
2. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000;26:13-25.
3. Priest BT, Kaczorowski GJ. Blocking sodium channels to treat neuropathic pain. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:291-306.

CS05 LES CANAUX ASIC ACTIVÉS PAR L'ACIDOSE EXTRACELLULAIRE DANS LA DOULEUR CHRONIQUE

E. Lingueglia

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC), UMR 6097 CNRS/UNSA, Valbonne.

Une famille particulière de canaux ioniques, les canaux ASIC (Acid-Sensing Ion Channel), sont récemment apparus comme des senseurs importants du proton extracellulaire dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique [1, 2]. Ces canaux appartiennent à la super-famille des canaux sodium sensibles à l'amiloride et des dégénéralines (famille ENaC/DEG) qui comprend entre autres le canal sodium épithélial (ENaC). Le premier canal ASIC a été cloné dans le laboratoire de Michel Lazdunski en 1997 [3]. Quatre gènes différents codant pour sept isoformes ont été identifiés depuis : ASIC1a, ASIC1b et ASIC1b2, ASIC2a et ASIC2b, ASIC3 et ASIC4. Les ASIC (sauf ASIC1b2, ASIC2b et ASIC4) sont activés par une acidification du milieu extracellulaire de façon indépendante du potentiel membranaire, avec des pH de demi-activation compris entre 4 et 6,9. Ces canaux sont généralement sélectifs pour le sodium, la sous-unité ASIC1a étant aussi perméable au calcium. Pour former un canal fonctionnel, les sous-unités ASIC s'assemblent probablement sous forme de tétramères entre sous-unités identiques (homomères) ou différentes (hétéromères), générant ainsi des canaux avec des propriétés différentes (cinétiques d'activation et d'inactivation, sélectivités ioniques, sensibilités au pH) et augmentant la diversité fonctionnelle des courants ASIC. Ces courants sont transitoires, dépolarisants, et sont capables de déclencher des potentiels d'action. La localisation des canaux ASIC dans les nocicepteurs ainsi que leurs propriétés sont parfaitement compatibles avec un rôle dans la perception de la douleur associée à une acidose tissulaire périphérique, par exemple en cas d'inflammation, d'ischémie, de tumeur ou suite à une lésion tissulaire. En effet, une acidose modérée est capable d'activer les nocicepteurs et génère chez l'homme une sensation douloureuse qui est atténuée par des bloqueurs non-spécifiques des canaux ASIC comme l'amiloride [4]. L'invalidation de certains ASIC chez la souris (ASIC2 et ASIC3) a confirmé l'implication de ces canaux dans la nociception, ainsi que dans certaines formes de mécanoperception cutanée et viscérale [5]. Certaines isoformes ASIC (ASIC1 et 2) sont également très largement exprimées dans le système nerveux central, y compris dans la moelle épinière, et ASIC1 a été impliqué dans la plasticité synaptique.

Le rôle de ces canaux dans les douleurs neuropathiques a été jusqu'à présent peu documenté. Une étude récente du groupe de Michel Lazdunski en collaboration avec l'équipe d'Alain Eschalière à Clermont-Ferrand illustre l'intérêt que ces canaux pourraient avoir dans le traitement des douleurs chroniques. Une toxine de mygale qui bloque spécifiquement le canal ASIC1a homomérique (IC50 ~ 0,9 nM [6]) possède un effet analgésique puissant sur les différents types de douleur testés (thermique, mécanique, chimique, inflammatoire et neuropathique) après injection intrathécale ou intracérébroventriculaire (ICV) chez l'animal (rat et souris) [7]. Cet effet est très similaire à celui exercé par la morphine. L'inhibition du canal ASIC1a par la toxine (mais également l'inhibition de son expression par des oligonucléotides antisens) module positivement le

système enképhalinergique. En effet, l'analgésie associée à la toxine est inhibée par des antagonistes des récepteurs opiacés mu et delta, les niveaux de met-enképhaline dans le liquide céphalorachidien augmentent après injection ICV de la toxine, et cette toxine n'a pas d'effet dans des souris knock-out déficientes en préproenképhaline, le précurseur des enképhalines. Les mécanismes moléculaires responsables de cet effet restent à découvrir mais cette étude valide d'ores et déjà l'isoforme ASIC1a comme une cible pharmacologique potentielle dans le traitement central de la douleur, en particulier de la douleur chronique.

RÉFÉRENCES

1. Lingueglia E. Acid sensing ion channels in sensory perception. *J Biol Chem* 2007;282:17325-9.
2. Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci* 2006;29:578-86.
3. Waldmann RG, Champigny F, Bassilana C, Heurteaux, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997; 386:173-7.
4. Ugawa S, Ueda T, Ishida Y, Nishigaki M, Shibata Y, Shimada S. Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest* 2002;110:1185-90.
5. Price MP, McIlwrath SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr D *et al.* The DRASIC Cation Channel Contributes to the Detection of Cutaneous Touch and Acid Stimuli in Mice. *Neuron* 2001;32:1071-83.
6. Escoubas P, De Weille JR, Lecoq A, Diochot S, Waldmann R, Champigny G *et al.* Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺ channels. *J Biol Chem* 2000;275:25116-21.
7. Mazzuca M, Heurteaux C, Alloui A, Diochot S, Baron A, Voilley N, *et al.* A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms. *Nat Neurosci* 2007;10:943-5.