

# EUROBRAIN D

## *La perception de la douleur et de la température*

### LA PERCEPTION DE LA DOULEUR ET DE LA TEMPÉRATURE

#### 1 L'UTILITÉ DE LA DOULEUR

##### 1 LES DIFFÉRENTS TYPES DE NOCICEPTEURS

##### 2 POURQUOI LA DOULEUR EST AMPLIFIÉE EN CAS DE BLESSURE

##### 2 DES PIMENTS AUX THERMORÉCEPTEURS

##### 3 L'ILLUSION DE LA GRILLE THERMIQUE

##### 3 LA SENSATION DE FRAÎCHEUR DU MENTHOL

##### 4 COMMENT DISTINGUE-T-ON UN FROID INOFFENSIF

##### D'UN FROID NOCIF?

##### 5 OÙ LES CHOSES SE COMPLIQUENT

### L'UTILITÉ DE LA DOULEUR

Afin de lui permettre de réagir rapidement, l'organisme doit être informé au plus vite des agressions externes ou internes qu'il subit. La fonction première de la douleur aiguë est donc d'informer l'organisme. Les nocicepteurs, terminaisons nerveuses destinées à ce rôle, sont distribués dans tout le corps (peau, muscles, articulations, viscères) à l'exception du cerveau, lui-même protégé par les couches de tissus extrêmement sensibles qui constituent les méninges.

La nociception peut être considérée comme un sens, au même titre que la vision ou l'olfaction, mais elle fait intervenir, contrairement à ces dernières, un large spectre de mécanismes de transduction, qui ont pour rôle de transformer les stimuli physiques ou chimiques en signal électrique afin de relayer jusqu'au cerveau les informations provenant du monde extérieur. Les nocicepteurs ont ceci de particulier qu'ils sont sensibles à plusieurs types de stimuli tels qu'une pression intense, des substances chi-

miques et des températures nocives pour l'organisme. Ce n'est qu'en cas d'agression que l'activité des nocicepteurs doit être perçue consciemment, sous forme de douleur, par l'organisme, lequel doit donc être capable de distinguer les stimuli présentant un danger de ceux qui sont inoffensifs, tels qu'une caresse ou la chaleur d'un rayon de soleil.

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE NOCICEPTEURS

De même que le spectre des douleurs que l'on peut ressentir est large, il existe, selon leur localisation (viscères ou peau, muscles et articulations) et le genre de stimuli nociceptifs qui les excitent, plusieurs types de nocicepteurs. En ce qui concerne notamment la peau, les fibres sensorielles responsables de la nociception se subdivisent en catégories dépendant de leur diamètre et de l'épaisseur de la couche de myéline, paramètres cruciaux, en rapport direct avec la vitesse de conduction des signaux électriques. Les nocicepteurs sont les terminaisons libres



The European  
Dana Alliance  
for the Brain

### CONTACT

The European Dana Alliance for the Brain  
Centre de Neurosciences Psychiatriques  
Dép. Universitaire de Psychiatrie – CHUV  
Site de Cery  
CH-1008 Prilly/Lausanne  
Tel.: +41 21 643 6948  
Fax: +41 21 643 6950  
contact.edab@hospvd.ch  
www.unil.ch/edab

The European Dana Alliance for the Brain  
165 Queen's Gate  
London SW7 5HE, UK  
Tel.: +44 20 7019 4911  
Fax: +44 20 7019 4919  
enquiries@edab.net  
www.edab.net

The European Dana Alliance for the Brain is an alliance of 140 eminent scientists that promotes the importance of brain research.

# *La perception de la douleur*

des fibres sensorielles faiblement myélinisées, voire non myélinisées, que l'on subdivise en fibres A $\delta$  et C, les dernières ayant un diamètre plus petit et une vitesse de conduction plus faible (moins de 2 m/sec). Les fibres A $\delta$  sont un peu plus rapides (jusqu'à 30 m/sec) et conduisent la sensation de douleur vive que provoque un stimulus aigu, alors que les fibres C signalent au cerveau la douleur persistante, de type sourd. Comparées aux informations provenant d'autres neurones du toucher, dont la vitesse de transmission peut atteindre 100 m/sec, les informations liées à la douleur cheminent donc de façon relativement lente. De plus, comme pour toutes les fibres sensorielles, l'information provenant des nocicepteurs n'est pas envoyée directement au cerveau, mais passe par un premier relais au niveau de la moelle épinière, puis par un second, au niveau du thalamus, sorte de centre de redistribution et d'analyse des fibres sensorielles, pour arriver enfin dans différentes zones du cortex cérébral, où la douleur est finalement interprétée de façon consciente par l'organisme.

## **POURQUOI LA DOULEUR EST AMPLIFIÉE EN CAS DE BLESSURE**

Lorsque l'organisme subit des dommages consécutifs, par exemple, à une blessure, les propriétés des nocicepteurs s'en trouvent modifiées. La zone d'inflammation devient hypersensible et des stimuli normalement inoffensifs sont alors perçus comme une agression douloureuse, phénomène connu sous le nom d'hyperalgie. Le simple fait d'appliquer une compresse tiède sur la plaie d'un patient peut donner naissance à une douleur aiguë. Si le seuil d'activation des nocicepteurs est plus bas qu'à l'ordinaire, c'est parce qu'il est modulé par des substances chimiques que libèrent les cellules endommagées.

On observe en outre de la part des neurones de la moelle épinière une réponse plus vive, qui explique l'hypersensibilité locale de l'organisme.

La recherche médicale s'intéresse de très près aux mécanismes moléculaires responsables de l'activité des nocicepteurs, qu'elle espère pouvoir maîtriser un jour à des fins thérapeutiques. Le fait que les nocicepteurs soient polymodaux, c'est-à-dire activés par des stimuli de nature différente, complique singulièrement la tâche des chercheurs et limite actuellement les possibilités des soins palliatifs. Les anesthésiques locaux sont certes capables de bloquer globalement tous les types de récepteurs sensoriels, mais le fait de bloquer complètement l'information sensorielle d'origine périphérique présenterait le grave inconvénient d'exposer l'organisme à toutes sortes de dangers potentiels. Aussi les recherches actuelles étudient-elles la possibilité de dissocier les mécanismes moléculaires qui activent les nocicepteurs en cas de brûlure de ceux mis en jeu par une pression intense ou des substances chimiques nocives, de façon à les bloquer de manière plus sélective.

## **DES PIMENTS AUX THERMORÉCEPTEURS**

Dans la recherche sur les thermorécepteurs, un premier pas décisif a été franchi en 1997 par David Julius et son équipe. Intrigués par la sensation de brûlure que l'on ressent lorsque l'on mange un mets pimenté, ces chercheurs se sont demandé si la *capsaïcine*, molécule responsable de l'agression chimique perçue par les nocicepteurs, n'avait pas la propriété d'activer le même type de récepteur membranaire qu'un stimulus chaud. Leurs travaux les ont amenés à identifier le type de récepteur auquel se lie la capsaïcine, à savoir le *récepteur vanilloïde (VR1)*, dont ils ont vérifié qu'il était également activé

# leur et de la température

## L'ILLUSION DE LA GRILLE THERMIQUE

Un physiologiste danois, T. Thunberg, met en évidence en 1896 une curieuse illusion tactile liée à la thermoception: lorsque la paume de la main entre en contact avec une grille formée de barres alternativement tièdes et fraîches, on ressent curieusement une sensation de brûlure, que l'on n'a pas si les barres, tièdes ou fraîches, sont toutes à la même température. Ce phénomène n'a été expliqué que récemment, par des chercheurs mis sur la piste par le fait que l'organisme fait difficilement la différence entre un stimulus brûlant et un stimulus inférieur à 15°C, perçus, tous deux, comme une brûlure. Que le stimulus soit trop chaud ou trop froid, ce sont donc les mêmes fibres nociceptives qui sont activées. Et ce sont elles aussi qui sont mises en jeu lorsque la grille bimodale entre en contact avec la main, d'où la douleur, mais, cette fois, par des températures sans danger pour l'organisme. En fait trois types de cellules sont activés: les thermorécepteurs mis en jeu par les barres tièdes, ceux qui le sont par les barres fraîches et les nocicepteurs, qui provoquent la douleur. Toutes ces informations sont intégrées au niveau de la moelle épinière puis envoyées au cerveau. Lorsque la température de la grille est uniforme et sans danger pour l'organisme, seul un type de thermorécepteurs est apparemment activé, ce qui inhibe ou masque l'activité des nocicepteurs au niveau de la moelle épinière. En revanche, si l'on touche en même temps des objets dont les uns sont tièdes, les autres frais, cela met en jeu les deux types de thermorécepteurs, ce que les neurones de la moelle épinière interprètent comme une mauvaise nouvelle. Cessant d'être inhibée, l'activité des nocicepteurs devient alors perceptible et prend la forme d'une illusion de brûlure.

par des températures élevées\*\*\*. Ce récepteur fait partie de la famille des canaux ioniques TRP (*Transient Receptor Potential*) et a été rebaptisé TRPV1. Le mécanisme de transduction activé par la capsaïcine est donc le même que celui qui est mis en jeu lorsqu'on se brûle: les canaux membranaires associés à TRPV1 s'ouvrent et laissent pénétrer un courant qui dépolarise le neurone, ce qui

\*\*\*Pour le prouver, ils ont invalidé le gène codant pour VR1 afin d'obtenir des souris n'exprimant pas le récepteur VR1. Vérifiant ensuite que ces souris n'étaient pas sensibles à des températures élevées, ils ont noté qu'elles étaient restées sensibles à des températures de plus de 50°C, ce qui laissait supposer l'existence d'un autre type de récepteur, activant des nocicepteurs sensibles à des températures très élevées.

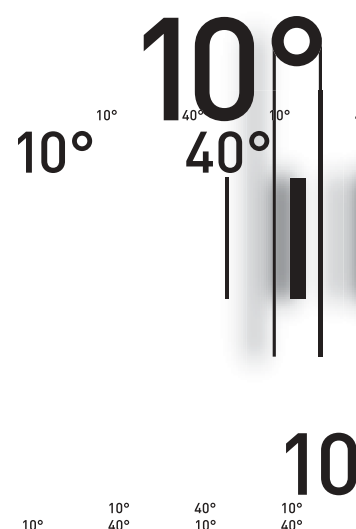
a pour effet de générer un signal électrique qui va se propager jusqu'au cerveau. Activant le nocicepteur dès lors que la température d'un stimulus dépasse 43°C, les récepteurs TRPV1 fonctionnent donc comme une sorte de thermomètre moléculaire.

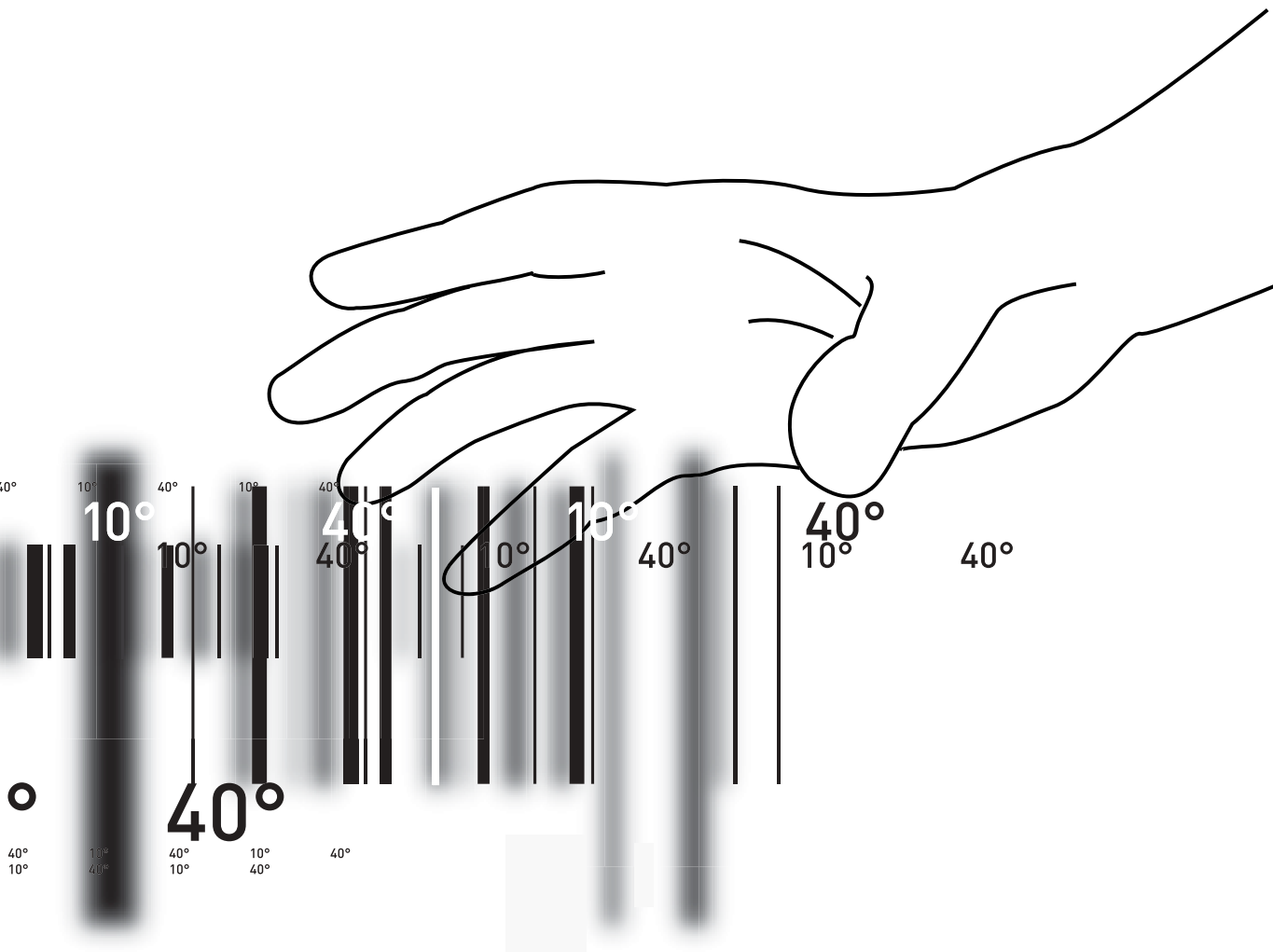
Les nocicepteurs pourvus de récepteurs TRPV1 représentent plus de la moitié de tous les nocicepteurs; ils sont sensibles à la capsaïcine et à des stimuli modérément chauds. Plus la température est élevée, plus ils sont actifs. Lorsque la température dépasse 52°C se mobilise toutefois une population supplémentaire de nocicepteurs qui, contrairement aux TRPV1, ne réagissent qu'à des températures élevées et pas à la capsaïcine. Initialement appe-

lés *vanilloid receptor-like (VRL-1)*, ils ont une structure très similaire à celle des TRPV1 et appartiennent à la même famille de canaux, à la différence qu'ils ne sont pas activés par la capsaïcine. On les appelle maintenant TRPV2.

## LA SENSATION DE FRAÎCHEUR DU MENTHOL

Les résultats concluants enregistrés avec les piments ont poussé les chercheurs à poursuivre l'aventure et à mettre en évidence des récepteurs spécifiques du froid. Qui ne connaît la sensation de fraîcheur que procure un bonbon au menthol? Julius et son équipe ont montré en 2002 que les récepteurs activés par le menthol étaient bien les mêmes que ceux que met





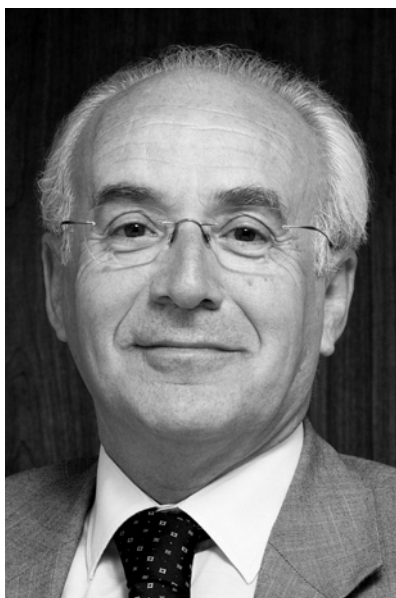
en jeu une température de 15°C et les ont appelés *récepteurs au froid et au menthol (CMR1)*. Parce qu'ils appartiennent, eux aussi, à la famille des canaux TRP, ils ont été rebaptisés ultérieurement récepteurs TRPM8. Une température de 15°C est la limite approximative du seuil de la douleur. On notera cependant que cette limite est nettement plus subjective que lorsqu'il s'agit d'un stimulus chaud: tout le monde qualifiera de brûlante une douche à plus de 47°C, alors que beaucoup de personnes n'auront aucun mal à entrer dans de l'eau à 15°C. Physiologiquement parlant, cette différence s'explique par le fait que toutes les cellules pourvues de récepteurs VR1 sont activées dès que la température dépasse 43°C, alors que le seuil

d'activation des cellules munies de récepteurs TRPM8 est nettement plus diffus et se situe entre 8°C et 30°C. Le problème est qu'il devient difficile de distinguer parmi ces fibres les thermorécepteurs, qui réagissent à des stimuli frais inoffensifs pour l'organisme, des nocicepteurs, qui doivent le protéger contre un froid nocif. Notons encore que si seule une faible proportion de fibres A $\delta$  et C est pourvue de récepteurs TRPM8, un grand nombre d'entre elles est activé lorsque la température tombe au-dessous de zéro. Cela pourrait signifier qu'il existe un mécanisme de transduction particulier aux températures très froides. Récemment a été découvert dans des neurones nocicepteurs un nouveau

canal récepteur appelé ANKTM1, qui ne réagit apparemment qu'à des températures dangereusement basses pour l'organisme. La sensation de brûlure que l'on ressent en touchant des glaçons sortis du congélateur pourrait être due au fait que ce froid extrême active ce canal dans les neurones nocicepteurs.

#### COMMENT DISTINGUE-T-ON UN FROID INOFFENSIF D'UN FROID NOCIF?

Près de la moitié des neurones thermorécepteurs pourvus de TRPM8 sont également équipés de TRPV1. Cette découverte étonnante montre qu'un nombre non négligeable de thermorécepteurs est donc activé à la fois par le froid et par le chaud.



Carlos Belmonte

On sait depuis longtemps que l'activation des nocicepteurs se traduit, quel que soit le type de stimulus (capsaïcine, chaud, froid), par une sensation douloureuse. De même, toute excitation des récepteurs au froid inoffensif évoque une sensation de fraîcheur quel que soit le stimulus responsable de l'excitation. La question que se posent actuellement les chercheurs est donc la suivante: si les fibres nociceptrices et les fibres thermosensibles sont activées à la fois par les stimuli chauds et les stimuli froids, comment se fait-il que cela soit douloureux dans un cas et pas dans l'autre? La réponse est probablement que les différents types de neurones ont des degrés d'activation variables: lorsqu'on touche par exemple un objet brûlant, les fibres nociceptrices ont une fréquence de décharge plus élevée que lorsqu'elles sont activées par un froid nocif, à quoi s'ajoute le fait que beaucoup de fibres sensibles au froid inoffensif sont quiescentes. Ce pattern d'activité est interprété par le cerveau comme une sensation douloureuse. Lorsque les variations de température sont légères, seules les fibres sensibles au froid inoffensif sont activées, et la sensation que l'on éprouve est de fraîcheur. Si la fièvre donne des frissons, c'est sans doute parce qu'elle excite les récepteurs TRPV1 des fibres sensibles au froid. Une autre piste émergente, confortée par l'illusion de la grille thermique (voir encadré), a pour base l'intégration au niveau de la moelle épinière des signaux provenant des différents types de fibres sensorielles. Selon cette piste, les fibres sensibles au froid inoffensif inhiberaient l'action des nocicepteurs lorsque l'on touche un objet frais. Une observation clinique confirme d'ailleurs cette hypothèse: en cas de lésion des fibres A $\delta$ , seuls les nocicepteurs polymodaux de type C (munis des deux types de récepteurs)

sont capables de relayer l'information et le patient ressent une vive sensation de brûlure lorsque sa peau est mise en contact avec une compresse fraîche.

### OÙ LES CHOSES SE COMPLIQUENT

Bien que la découverte des TRPM8 ait permis de mettre en évidence une catégorie de neurones sensoriels sensibles au froid, le fait que le seuil d'activation de ces récepteurs ne corresponde pas à une température précise laissait supposer que le mécanisme de transduction du froid est un phénomène plus complexe que la simple activation d'un récepteur particulier. Belmonte et Viana et leur équipe d'Alicante ont montré en 2002 que la réponse des récepteurs au froid met en jeu une constellation de canaux ioniques dont l'expression, la densité et l'activation sont spécifiques de la thermoception du froid. Pour en faire la démonstration, ils mirent en culture des neurones sensoriels primaires de souris et repérèrent ensuite les neurones sensibles à une baisse de la température en étudiant le profil spatio-temporel du calcium intracellulaire. On sait en effet que lorsque les neurones émettent des décharges d'excitations nerveuses les canaux calciques s'ouvrent et que la concentration intracellulaire du calcium augmente. Viana et Belmonte ont pris soin de s'assurer que les neurones sensibles au froid sélectionnés par eux étaient sensibles au menthol et ont constaté à cette occasion que près de la moitié d'entre eux répondaient également à la capsaïcine. Ils ont aussi noté que l'on pouvait, selon l'intensité du froid, classer les neurones sensibles au froid en deux catégories et que chacune des deux avait un large spectre de température d'activation.

Une fois les fibres intéressantes identifiées, les chercheurs ont étudié par des moyens électrophysiologiques le signal

que ces neurones produisent lorsque la température baisse. Deux types de pattern ont été mis en évidence. Les neurones sensibles à des températures modérément basses se dépolarisaient rapidement en émettant un train de potentiels d'action. Pour certains d'entre eux, dont le potentiel de membrane était oscillant, ces trains de potentiels d'action se répétaient. Il est à noter que la fréquence de ces trains de décharges était étroitement corrélée avec l'intensité et la rapidité de la baisse de température. Ensuite, les chercheurs ont comparé ces réponses avec celles des neurones insensibles au froid et mis en évidence l'ensemble des canaux ioniques spécifiques faisant que les neurones sensibles au froid se comportent autrement que les autres.

Lorsqu'une cellule est au repos, elle est perméable au potassium: les canaux potassiques de sa membrane sont ouverts et les ions sont libres de se déplacer, selon certaines contraintes physico-chimiques, de l'intérieur vers l'extérieur et vice-versa. Viana et Belmonte ont démontré que les neurones sensibles au froid réagissent au froid en fermant une partie de leurs canaux potassiques, ce qui dépolarise la cellule et l'amène rapidement à générer un signal électrique. Cette dépolarisation s'ajoute peut-être à celle que cause l'ouverture des TRPM sous l'effet du froid. A priori, toutes les fibres sensorielles ont des canaux potassiques et devraient donc répondre au froid. Belmonte et Viana ont découvert que les neurones insensibles au froid avaient, en plus des canaux potassiques normaux, un autre type de canaux, appelés  $IK_D$ , qui dépendent du potentiel de membrane et sont peu nombreux sur les neurones répondant au froid. Ces canaux  $IK_D$  auraient tendance à contrecarrer l'effet dépolarisant du froid et à s'opposer ainsi aux conséquences des baisses de

température. Pour vérifier cette hypothèse, Belmonte et Viana ont eu l'idée ingénieuse de bloquer les canaux  $IK_D$  et donc d'empêcher que le courant potassique associé ne maintienne le potentiel de membrane à son niveau de repos pendant la baisse de température. Comme ils s'y attendaient, les neurones précédemment insensibles au froid ont répondu, ce qui montre que le mécanisme de transduction au froid émerge de l'expression ou, plutôt, de la non-expression des canaux ioniques de la membrane des neurones affectés par le froid. Viana et Belmonte ont même émis l'idée que la température liée au seuil d'activation de la cellule pourrait être modulée selon la densité de ces deux types de canaux membranaires. Il reste beaucoup à faire pour clarifier ces mécanismes complexes. L'étape suivante consistera à déterminer en quoi les TRPM8, les ANKTM1 et les canaux potassiques non spécifiques concourent à la sensibilité thermique des neurones sensoriels détectant les réductions de température inoffensives et nocives.

Par **Mélanie Aeschlimann, PhD**  
Lausanne, Suisse

Editorial Board:  
**Pierre J. Magistretti, Chairman,**  
**Colin Blakemore, Leslie Iversen,**  
**Wolf Singer, Piergiorgio Strata,**  
**Jacques Glowinski,**  
**Norbert Herschkowitz**  
Production Manager:  
**Béatrice Roth**  
Contributing Editor:  
**Elaine Snell**

A Dana Alliance for the Brain Inc  
Newsletter prepared by EDAB,  
the European subsidiary of DABI



**The European  
Dana Alliance  
for the Brain**

Chairman  
**William Safire**

Vice Chairmen  
**Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS**  
**Pierre J. Magistretti, MD, PhD**

President  
**Edward F. Rover**

Executive Committee  
**Carlos Belmonte, MD, PhD**  
**Anders Björklund, MD, PhD**  
**Joël Bockaert, PhD**  
**Albert Gjedde, MD, FRSC**  
**Sten Grillner, MD, PhD**  
**Malgorzata Kossut, MSc, PhD**  
**Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS**  
**Dominique Poulain, MD, DSc**  
**Wolf Singer, MD, PhD**  
**Piergiorgio Strata, MD, PhD**  
**Eva Syková, MD, PhD, DSc**

**Dana Alliance  
for Brain Initiatives (DABI) – US**

European Dana Alliance for the Brain Limited  
Registered Office: 165 Queen Victoria Street,  
London EC4V 4DD  
Registered in England: 3532108