

ANNÉE DE LA BIOLOGIE 2021/2022

Du laboratoire de recherche
à la classe

Pr. Jacques Noël

Professeur de neurosciences à l'Université Côte d'Azur

« Aïe, ça fait mal! »
Comment perçoit on la douleur?



Pr. Jacques Noël

Professeur de neurosciences à l'Université Côte d'Azur

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC)

Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)

Université Côte d'Azur (UCA)



« Aïe, ça fait mal! »

Comment perçoit on la douleur?



Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC)
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)
Université Côte d'Azur (UCA)

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE SUR LA DOULEUR

A QUOI ÇA SERT?

Comprendre les mécanismes biologiques fondamentaux de la douleur



Valider de nouvelles cibles moléculaires et de nouveaux outils pour lutter contre la douleur (les toxines naturelles contre les canaux ioniques)



Nouvelles stratégies thérapeutiques anti-douleurs, nouveaux traitements de la douleur

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE SUR LA DOULEUR RÉCOMPENSÉE

LES CANAUX IONIQUES DE LA DOULEUR

Prix Nobel de médecine 2021



DÉCOUVERTES SUR LA FAÇON DONT LE SYSTÈME NERVEUX
TRANSMET LA TEMPÉRATURE ET LE TOUCHER



David Julius

Américain
Né en 1955



Ardem Patapoutian

Américain
Né en 1967

- Leurs «découvertes révolutionnaires» ont «permis de comprendre comment la chaleur, le froid et la force mécanique peuvent initier les impulsions nerveuses qui nous permettent de percevoir et de nous adapter au monde», annonce le jury du prix

Source : [nobelprize.org](https://www.nobelprize.org)

QU'EST CE QUE LA DOULEUR?

La douleur est un **signal d'alarme** qui nous avertit d'une situation qui peut être dangereuse pour l'organisme.

« La douleur est une **expérience sensorielle et émotionnelle désagréable**, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion. »

Association Internationale pour l'étude de la Douleur (IASP)

QU'EST CE QUE LA DOULEUR?

La douleur est un **signal d'alarme**.

La douleur est une **sensation** et une **émotion** désagréable.
Elle est éprouvée et localisée dans le corps, mais elle a une double inscription, psychique et corporelle.



LE CERVEAU DE LA DOULEUR

La douleur a une double inscription, psychique et corporelle, dans le cerveau.

Cortex
somesthésique



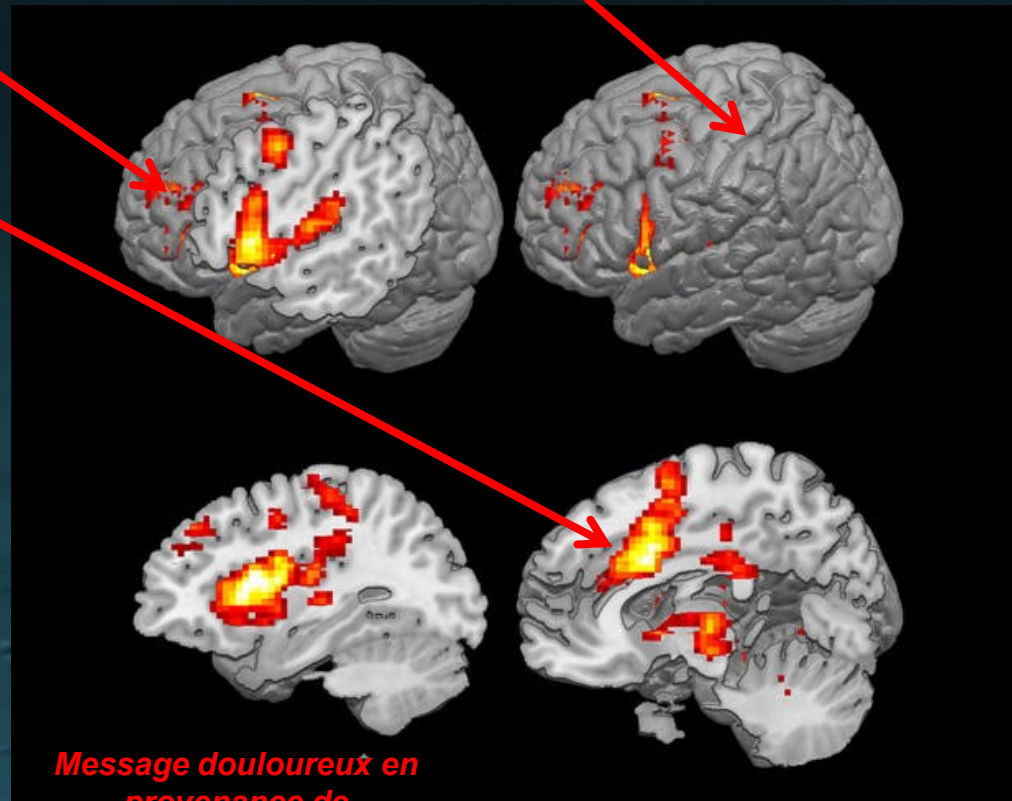
*Composante sensori-
discriminative de la
douleur*

Cortex frontal

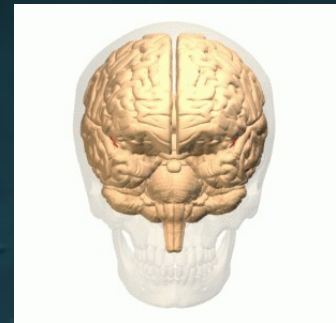
Cortex limbique



*composante
affective et
cognitive de la
douleur*

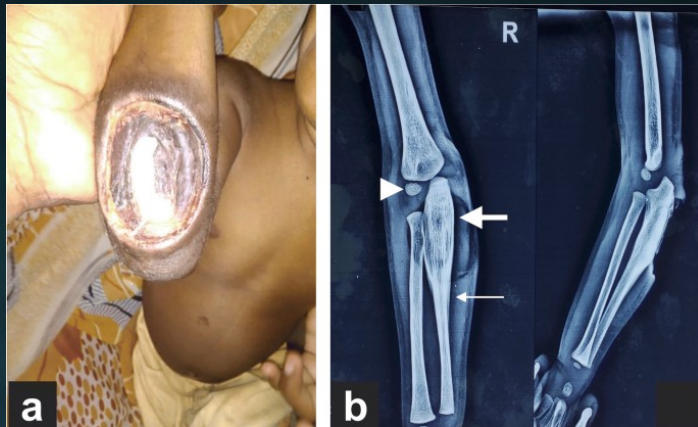


*Message douloureux en
provenance de
la moelle épinière*



PEUT ON VIVRE SANS DOULEUR?

Certaines personnes ne ressentent pas la douleur.
Ils ne soignent pas les affections (ulcère, entorse, fracture...) qui peuvent devenir très graves.



LA DOULEUR COMME UNE MALADIE?

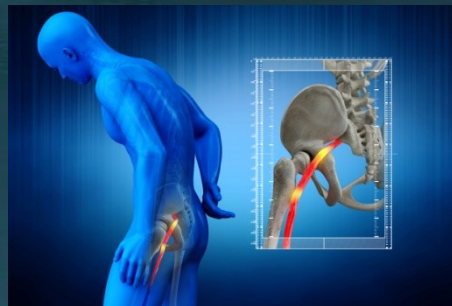
La douleur peut persister au-delà d'une atteinte corporelle.
Elle est ressentie sans cause et devient une pathologie
qu'il faut soigner.

30% des ADULTES SOUFFRENT
de **DOULEURS CHRONIQUES**
(+ de 50% DES PERSONNES ÂGÉES)

migraine



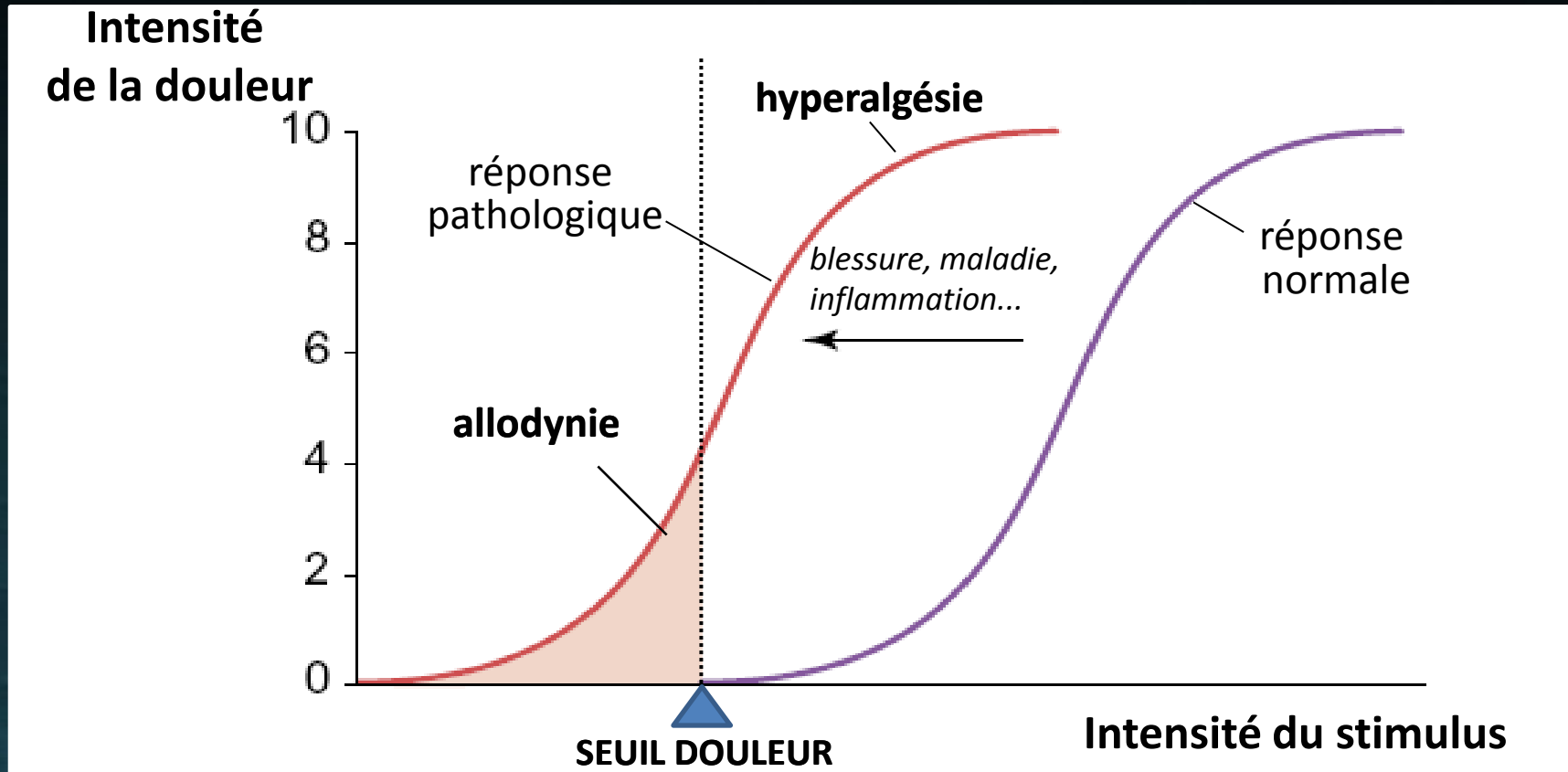
sciatique



arthrose



LA DOULEUR COMME UNE MALADIE?



La mesure de la douleur seuil

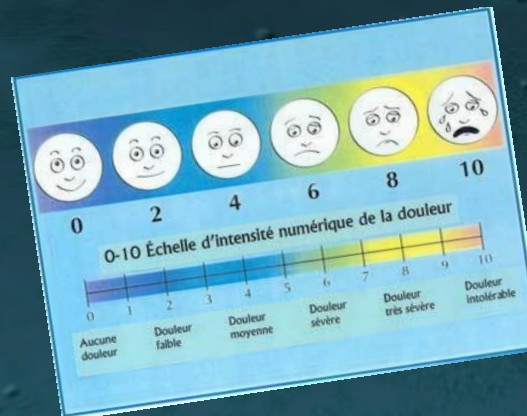
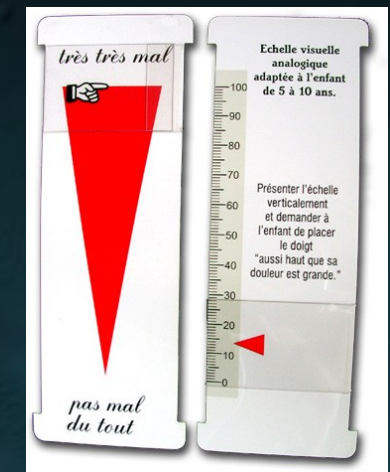
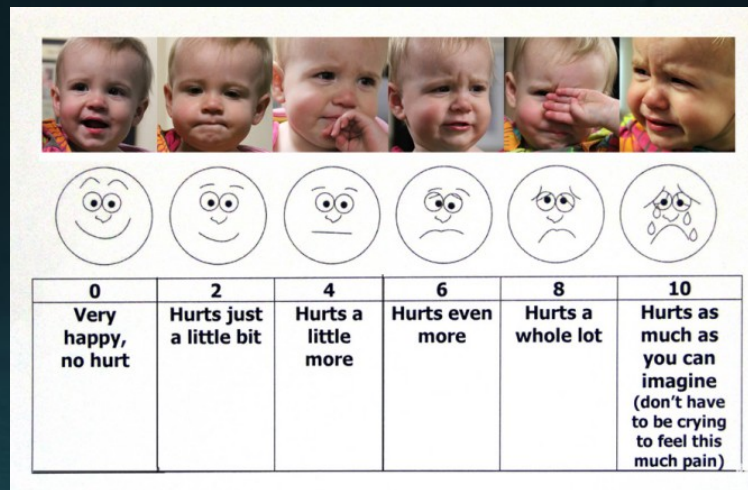
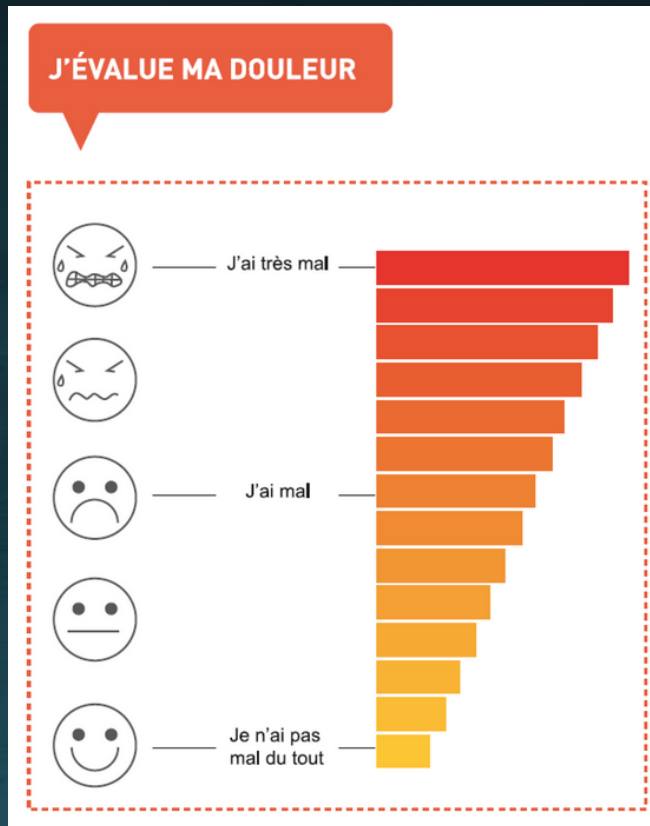
Intensité à laquelle une sensation devient douloureuse
varie selon la région du corps, le sexe, l'âge, l'état émotionnel...

Seuils de sensibilités douloureuses pression mécanique ~ 4 kg/cm² chaleur ~ 42°C froid ~ 17°C

MESURER LA DOULEUR

La douleur est une expérience subjective et personnelle qu'il est difficile de mesurer.

Echelles visuelles d'évaluation de la douleur.



Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		☐ Comfortable when resting ☐ Happy, content ☐ Not bothering wound or surgery site ☐ Interested in or curious about surroundings	☐ Nonreactive to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		☐ Content to slightly unsettled or restless ☐ Distracted easily by surroundings	☐ Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		☐ Looks uncomfortable when resting ☐ May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended ☐ Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) ☐ Reluctant to respond when beckoned ☐ Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	☐ Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		☐ Unsettled, crying, growling, biting or chewing wound when unattended ☐ Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) ☐ May be unwilling to move all or part of body	☐ May be subtle (whiffing eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic ☐ May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		☐ Constantly growling or screaming when unattended ☐ May bite or chew at wound, but unlikely to move ☐ Potentially unresponsive to surroundings ☐ Difficult to distract from pain	☐ Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) ☐ May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

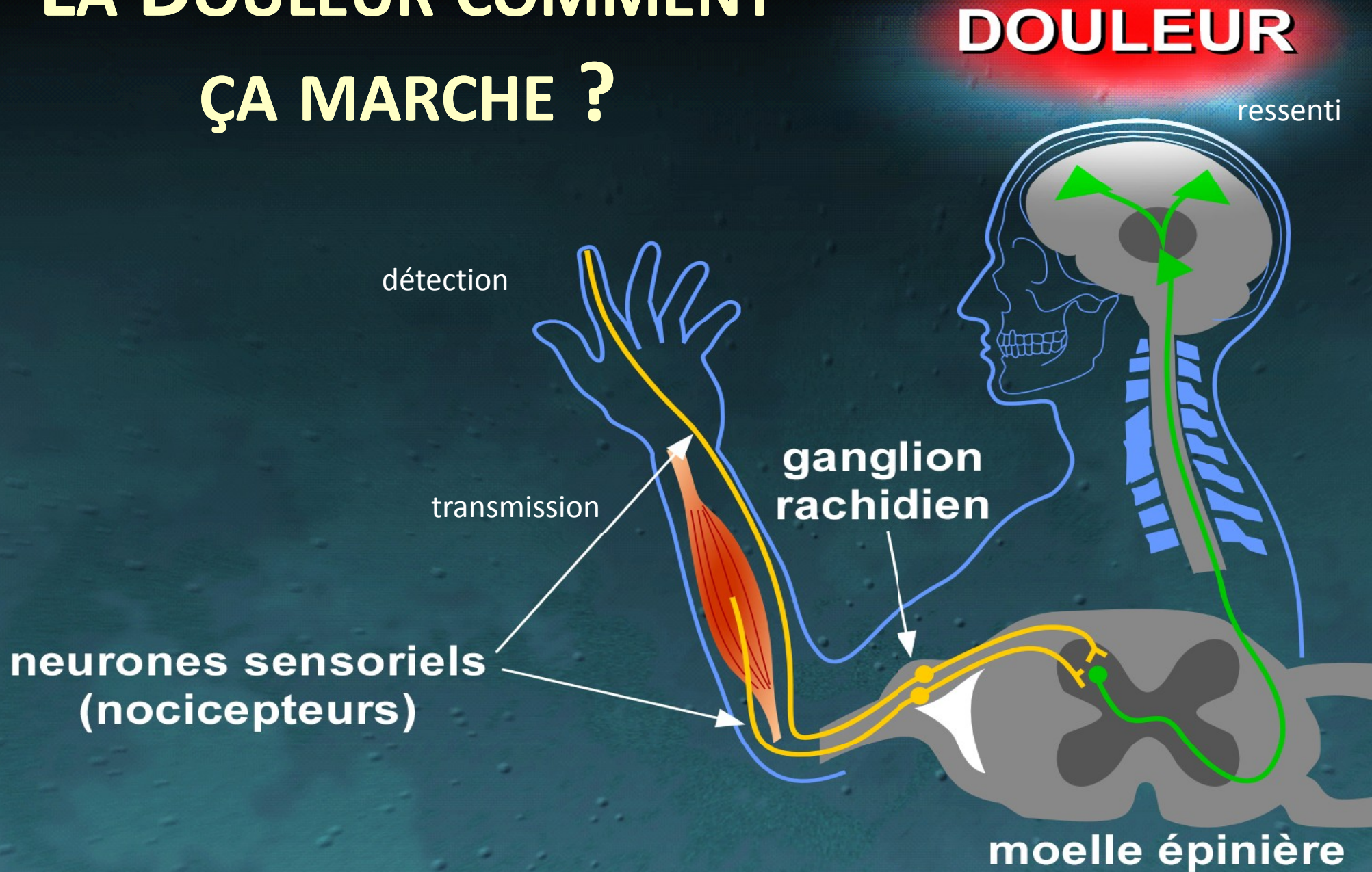
LA RECHERCHE SUR LA DOULEUR À L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

Les canaux ioniques de la douleur

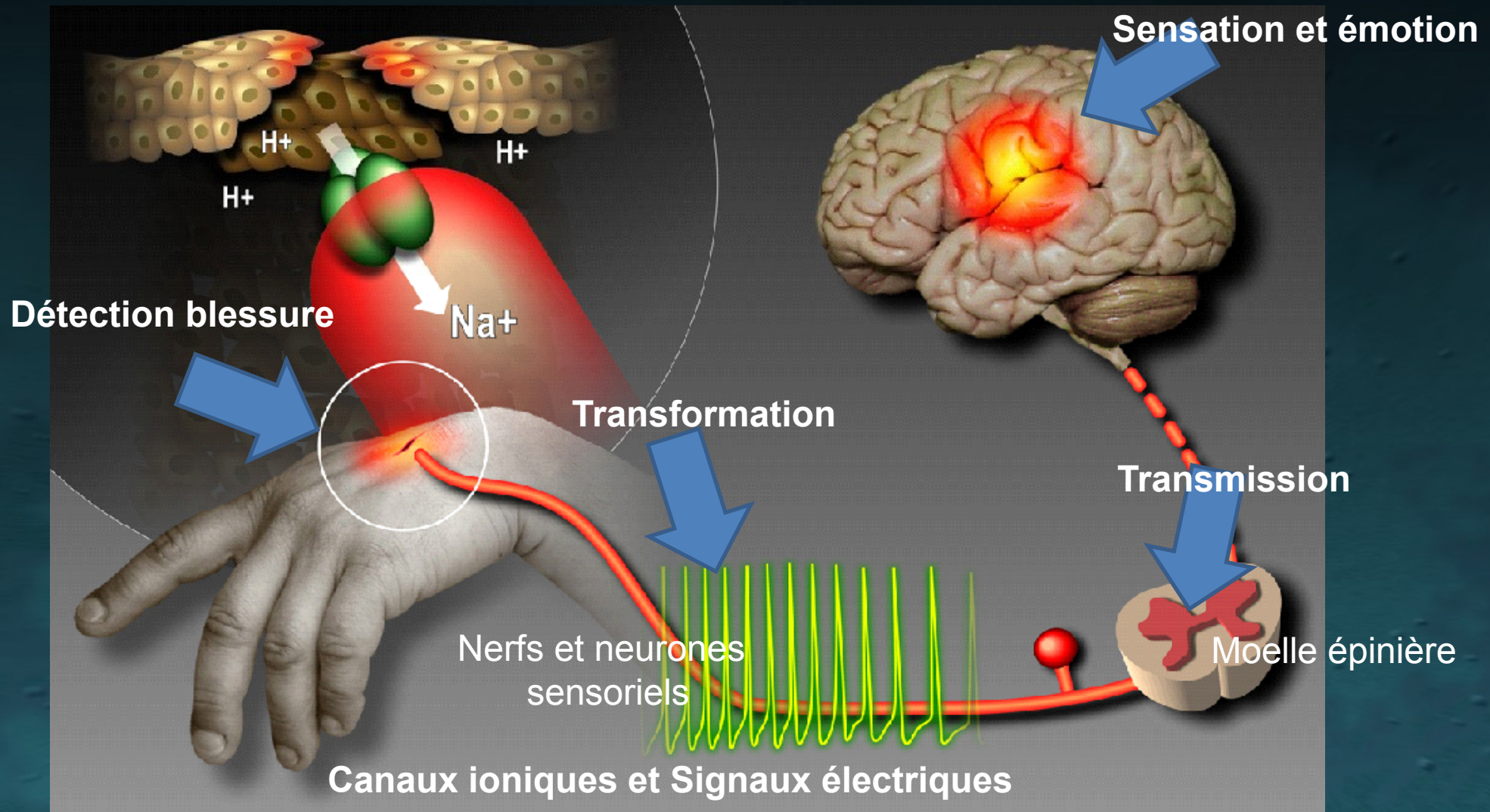
*Identifier et comprendre les mécanismes moléculaires impliqués
dans la détection et la transmission de la douleur.*



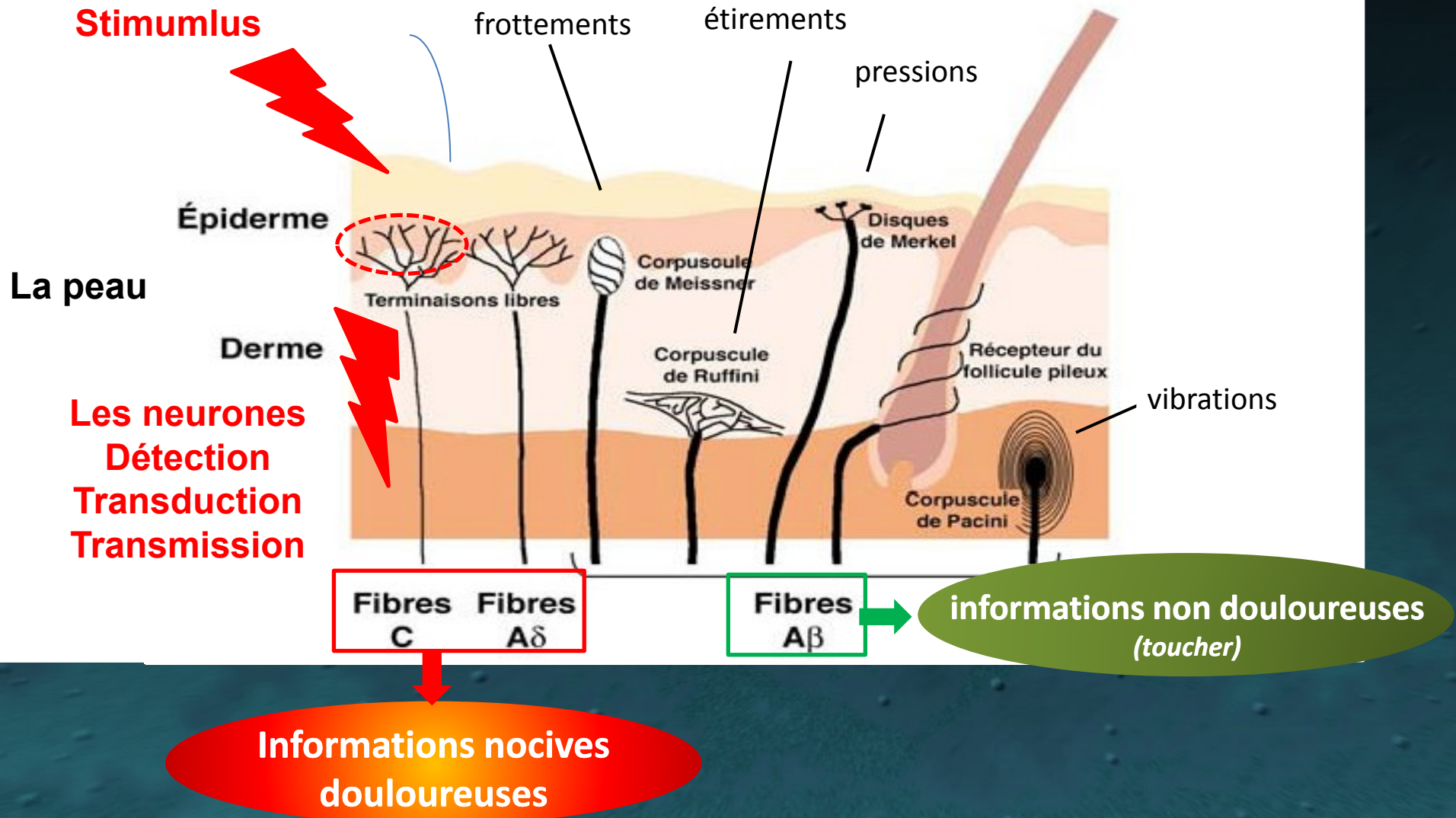
LA DOULEUR COMMENT ÇA MARCHE ?



Les neurones pour la détection, la perception, la transmission, le ressenti et l'émotion dans le cerveau.



PERCEPTION : SOUS LA PEAU, LES NEURONES SENSORIELS DÉTECTENT LE TOUCHER ET LA DOULEUR.



LES RÉCEPTEURS DE LA DOULEUR SONT DES CANAUX IONIQUES

Les neurones sont des piles électriques grâce aux canaux ioniques

PEAU

Canaux ioniques

TRPV

TRPM

TREK-TRAAK

TRPV1,

TRPA

ASIC

TREK

Piezo, ASIC-ENac, TRPA1

IKv

TREK-TRAAK

P2X

5HT

NK1

Kv

Cav

Nav

R opiacés

nAchR

NMDA-R

NK1

PG-R

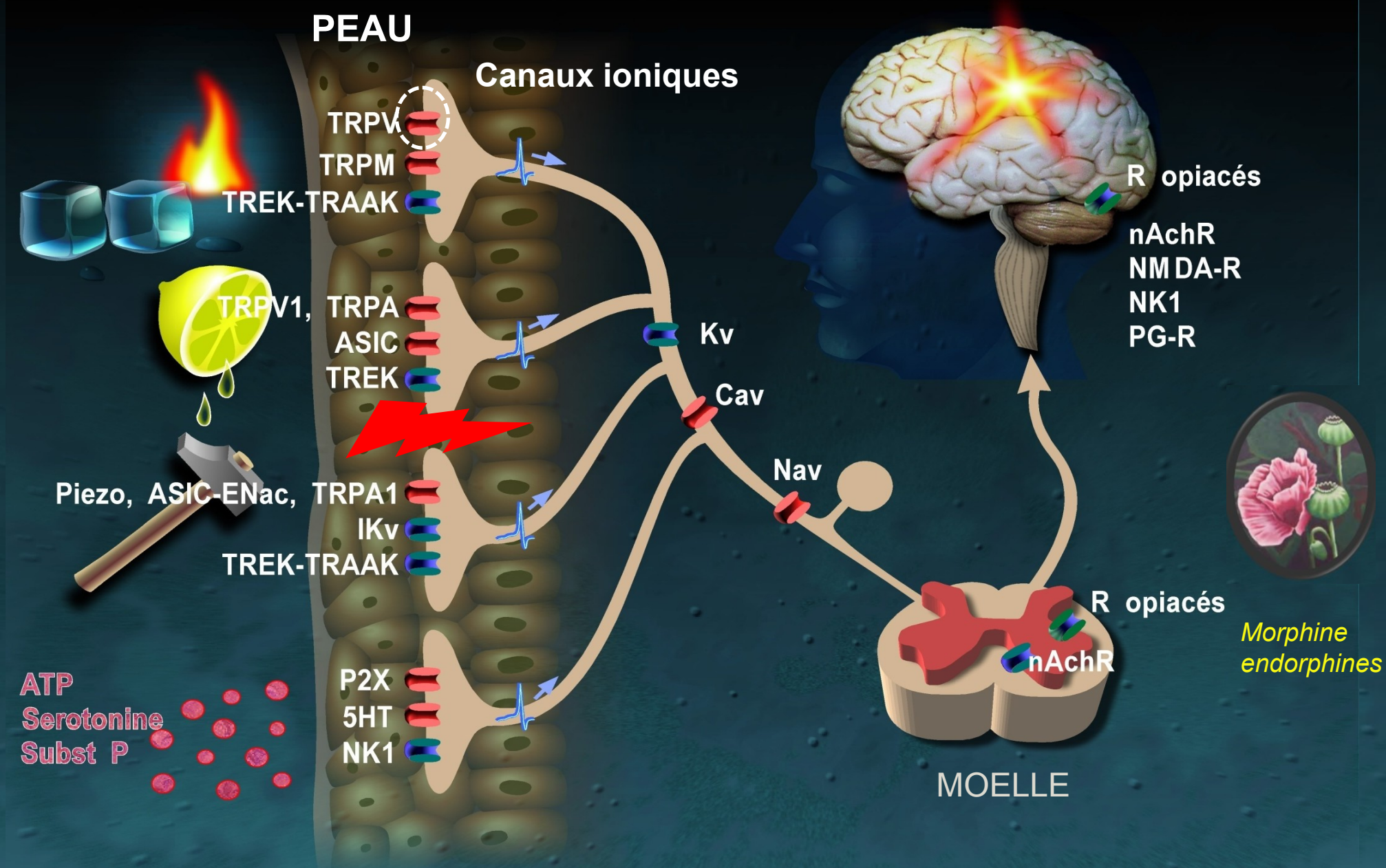
R opiacés

nAchR

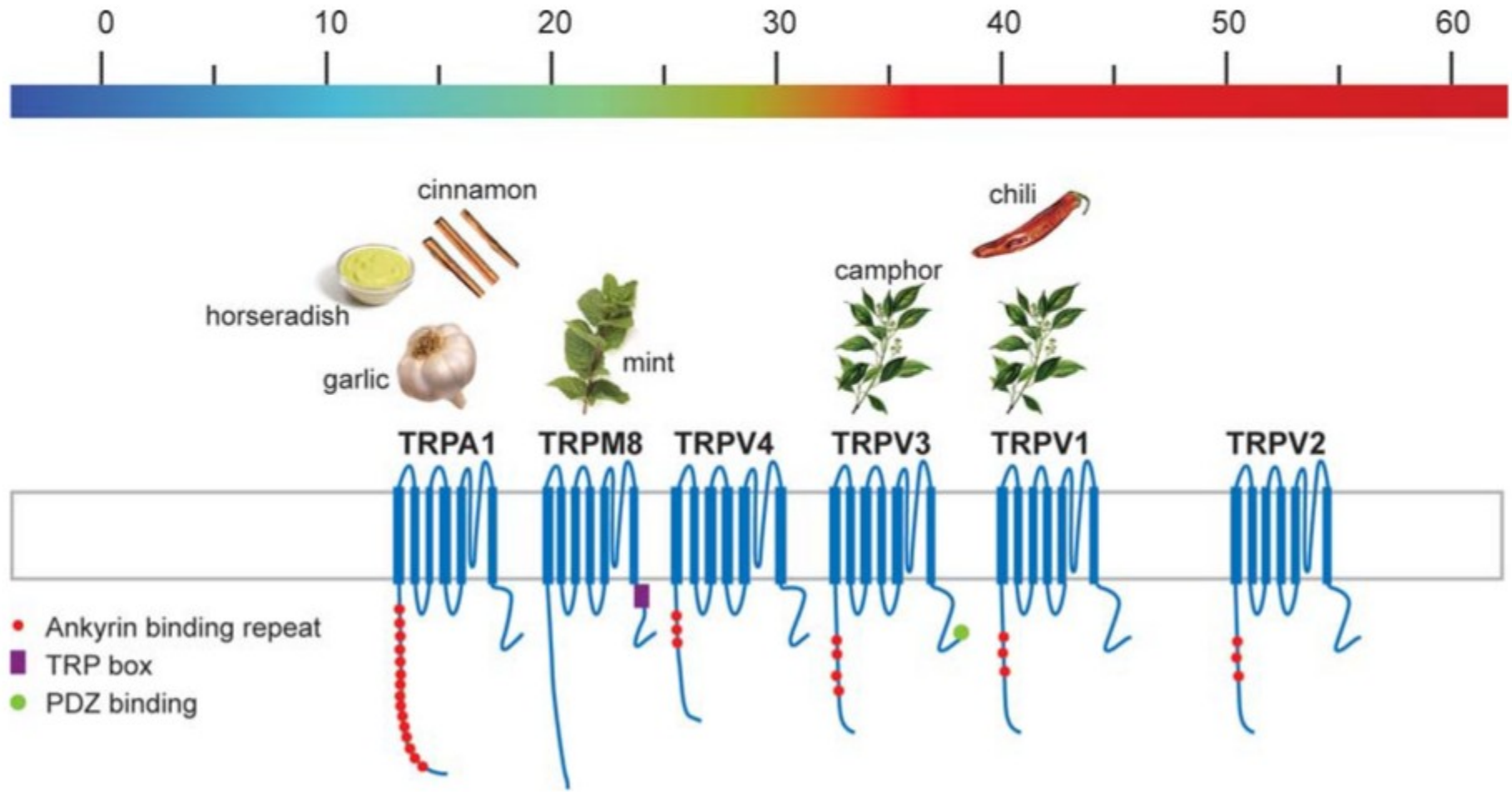
MOELLE

ATP
Serotonine
Subst P

Morphine
endorphines

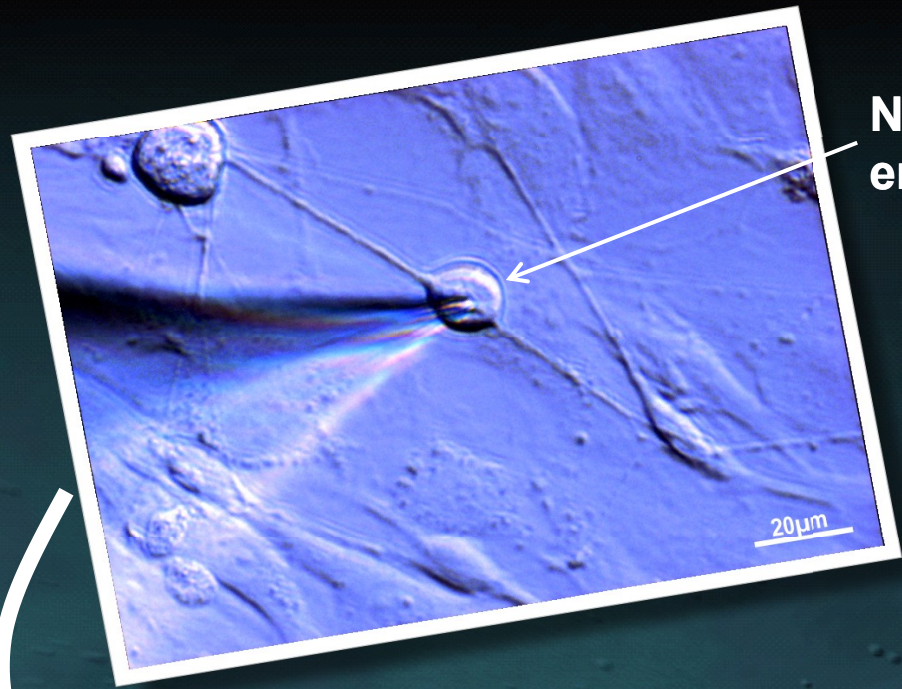


DES CANAUX IONIQUES POUR SENTIR LA TEMPÉRATURE

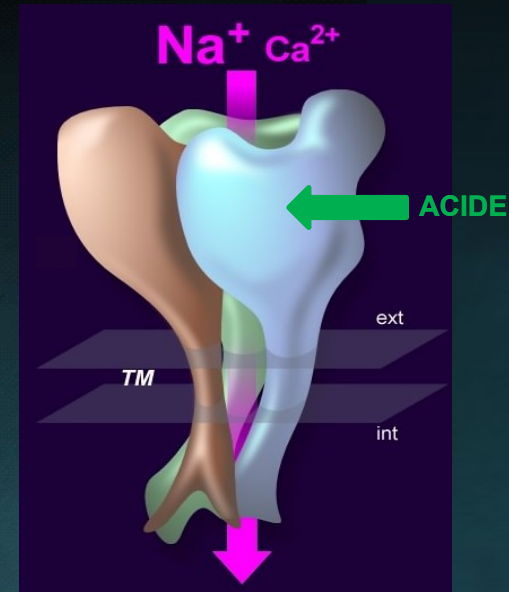


LES CANAUX IONIQUES DE LA DOULEUR

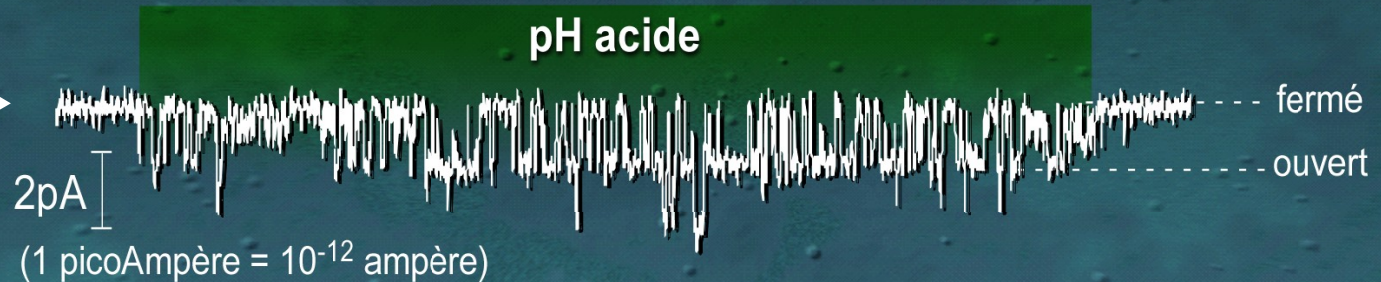
L'EXEMPLE DE CANAUX DÉTECTEURS DE L'ACIDE



Neurone sensoriel
en culture



Patch Clamp
(Neher et Sackman,
prix Nobel 1991)

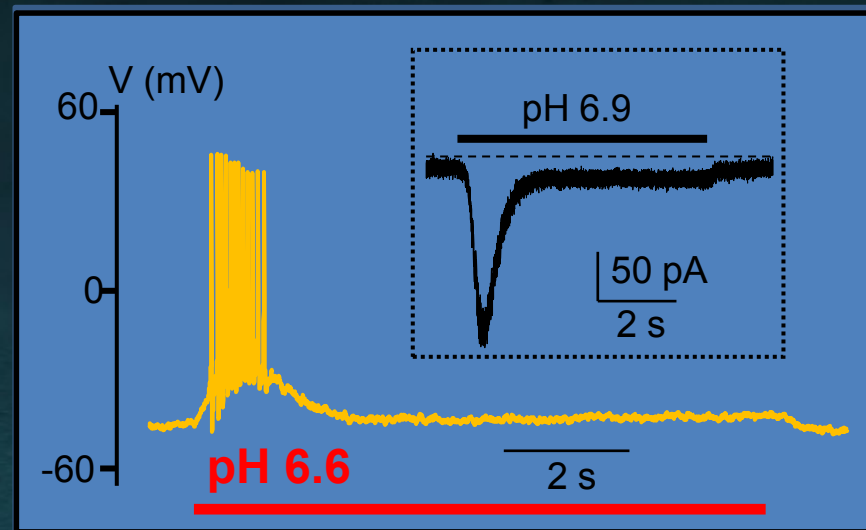


Courant traduisant l'activité d'un canal ionique

L'EXEMPLE DES CANAUX SENSIBLE À L'ACIDE

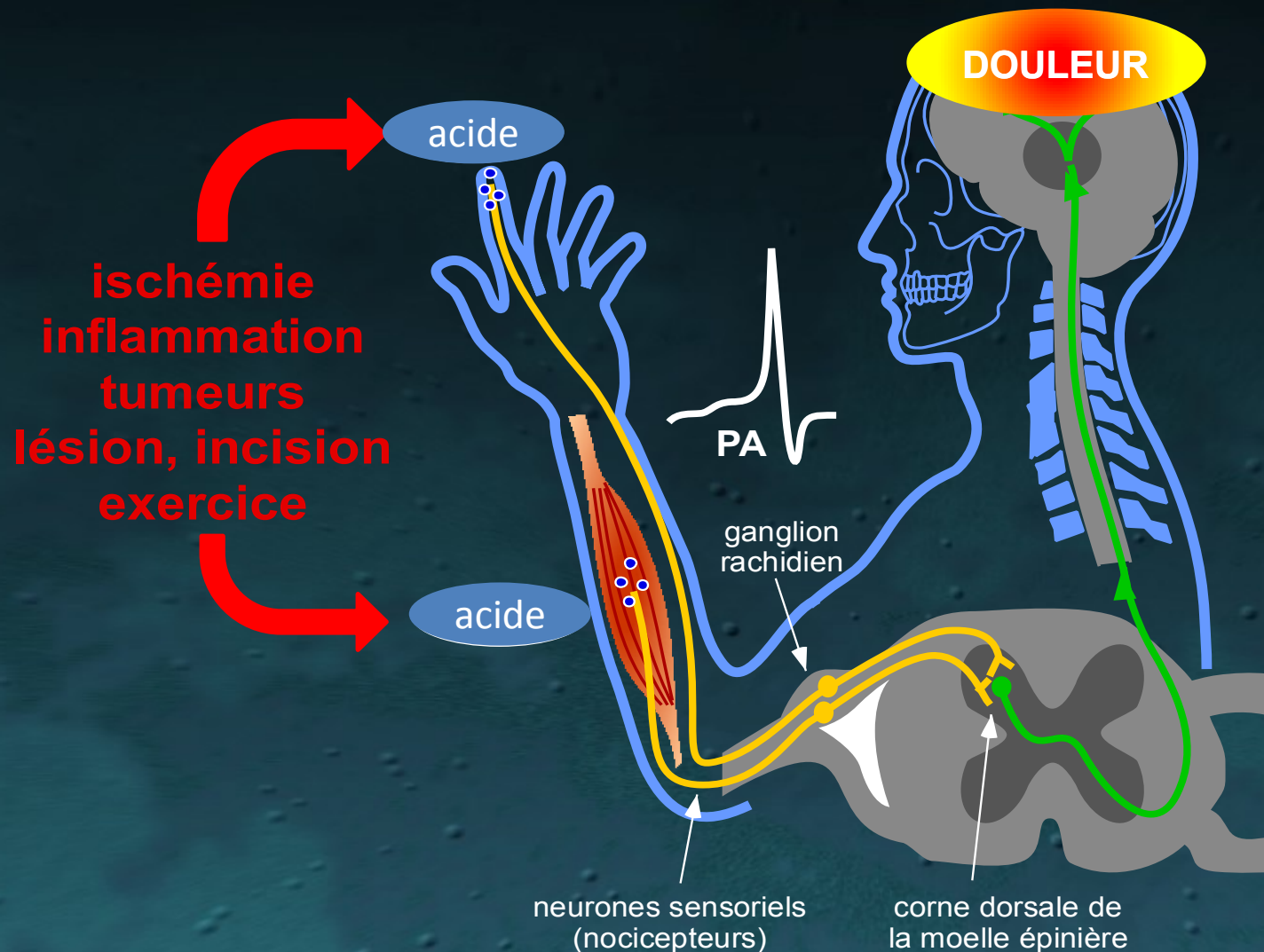
Les neurones sont des piles électriques grâce aux canaux ioniques

Activité électrique du neurone



Réponse à l'acide

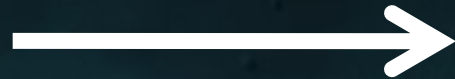
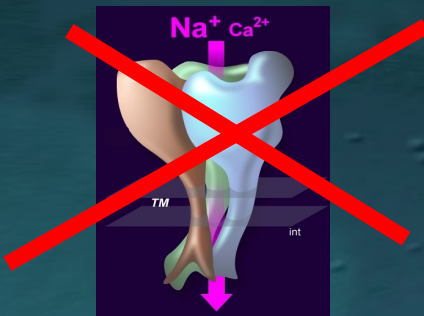
L'ACIDITÉ PROVOQUE LA DOULEUR



L'ACIDITÉ PROVOQUE LA DOULEUR



Souris invalidée pour les canaux sensibles à l'acide (KO, knockout)



*Intensité
de la douleur
à l'acide*



Souris normales
Souris Knock Out

LES CANAUX IONIQUES DE LA DOULEUR

Exemple sur les effets des mutations du canal NaV1.7

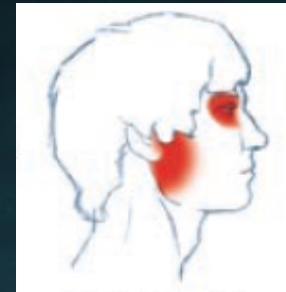


**augmentation
de l'activité**



Erythromalgie primaire (PE)

→ Episodes de douleurs
brulantes aux niveaux des
pieds et des mains



Douleur paroxystique extreme (PEPD)

→ Episodes de douleurs
paroxystiques oculaire,
mandibulaire et rectal

**inhibition
de l'activité**

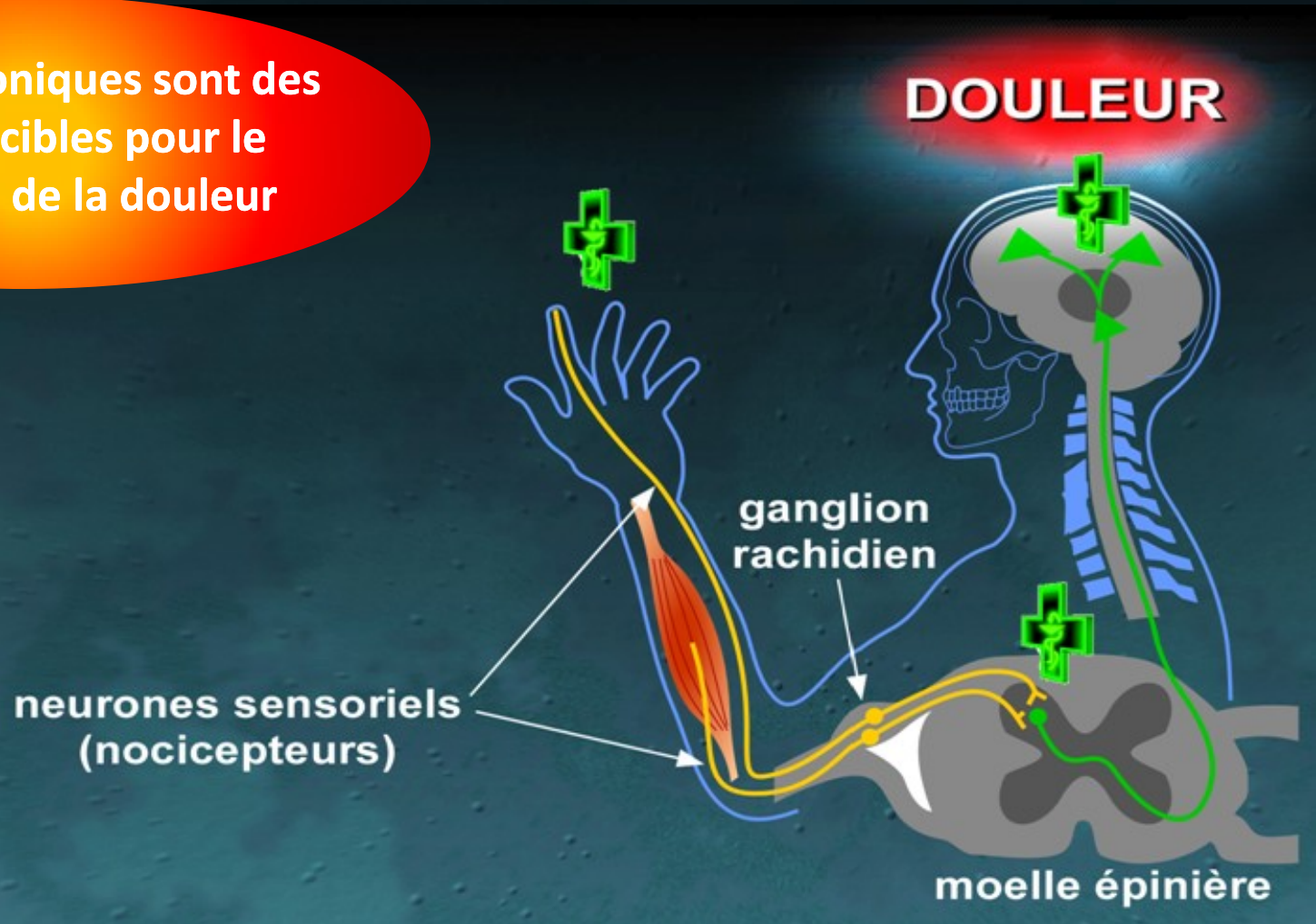


Insensibilité congénitale à la douleur (CIP)

→ Perte de la sensation de
douleur

DE NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA DOULEUR : LES NEUROTOXINES

Les canaux ioniques sont des nouvelles cibles pour le traitement de la douleur



VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE LA DOULEUR, LA RECHERCHE DE TOXINES NATURELLE POUR BLOQUER LES CANAUX IONIQUES LES NEUROTOXINES NATURELLES



Animaux venimeux



Poissons (Tétron)



Scorpions



Araignées



Myriapodes



Cnidaire
(Anémones de mer, méduses)



Gastéropodes
(Cônes marins)



Hyménoptères
(guêpes, abeilles, fourmis)



Batraciens



Reptiles (Serpents, varans)

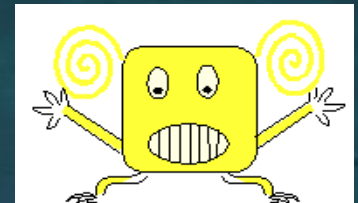
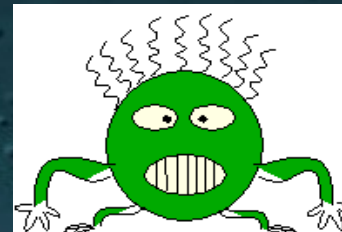
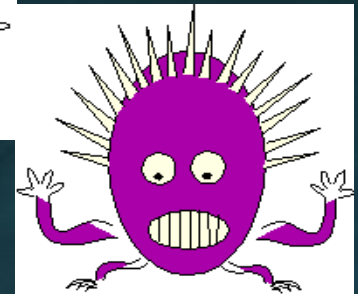
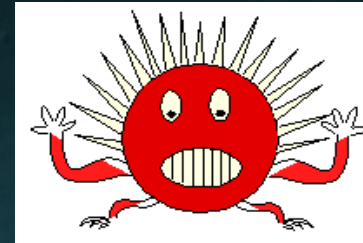
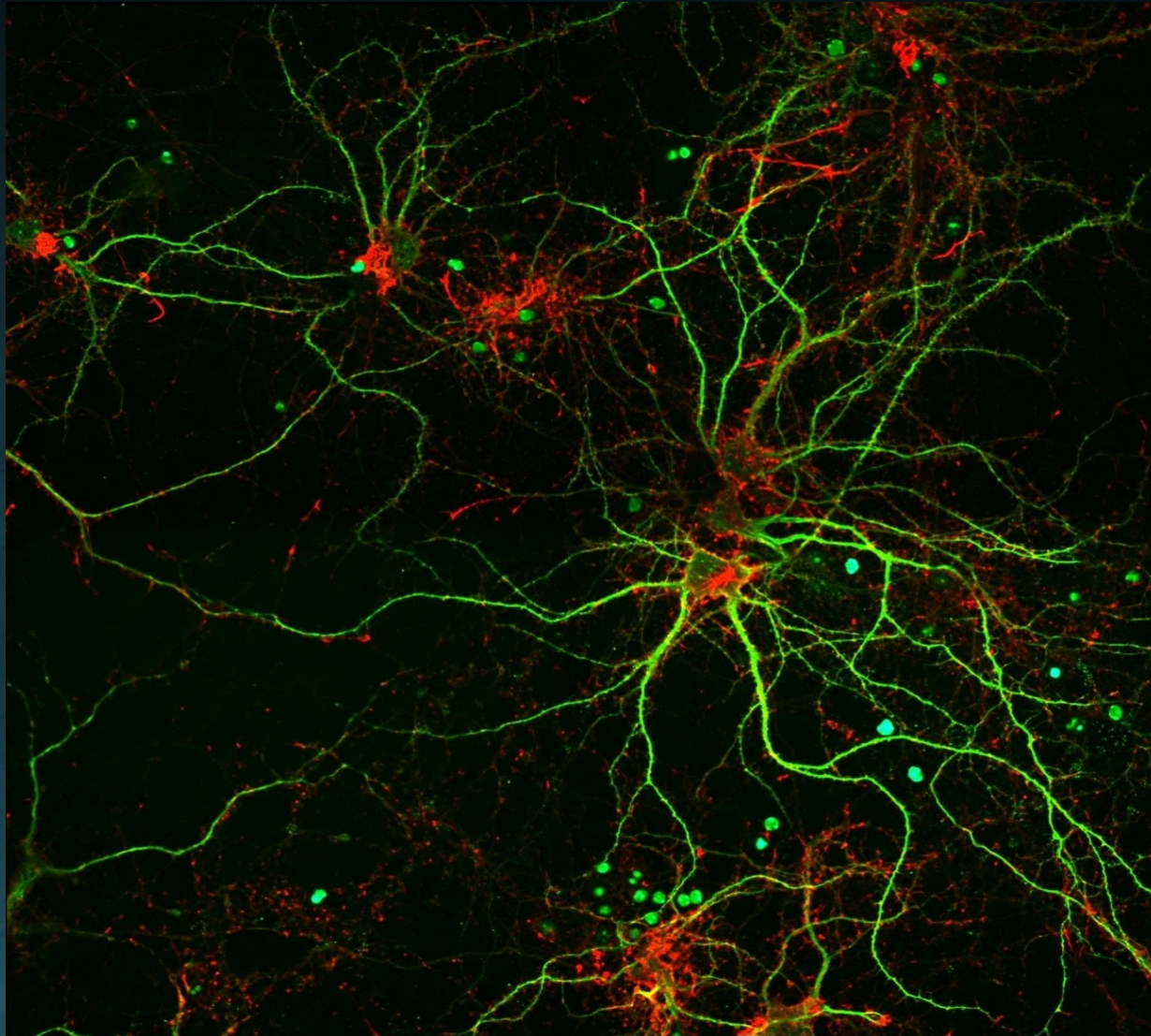
Les venins



- Tuer, ...pour se défendre
- Paralyser,... pour se nourrir

➔ *Notion de dose , de spécificité*

Les Neurotoxines des venins agissent sur les neurones



Les Neurotoxines agissent sur les neurones



Tétronodon
TTX



Scorpions

CharybdoTx, KalioTx
kurTx
 α et β toxines...



Gastropodes

ω -conoTx
 μ -conoTx
 δ -conoTx
 κ -conoTx...



Dendrobates

BatrachoTx,
PumillioTx...



Araignées

FTX, ω -agaTx
RobusTx, μ -agaTx
HanaTx, PhrixoTx...



Anémone de mer

AsKC, APETx1
ATX...



Hyménoptères

Apamin
MCD peptide...

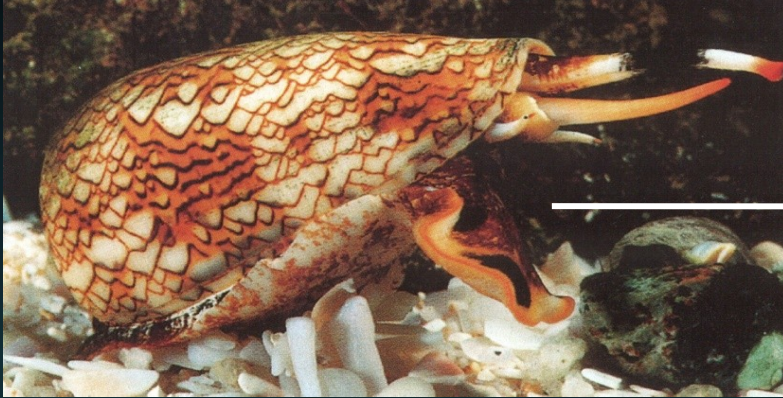


Serpents

DendroTx,
Calcicludine...

EXEMPLE DE TOXINE UTILISÉE EN CLINIQUE

LE ZICONOTIDE



Cône marin
(*Conus textile*)
Espèce toxique

→ Venin

ZICONOTIDE

(dérivé synthétique d'une molécule
présente dans le venin)



**Analgésique utilisé dans des
cas particuliers de douleurs
chroniques sévères**
(utilisation restreinte)

L'EPIBATIDINE



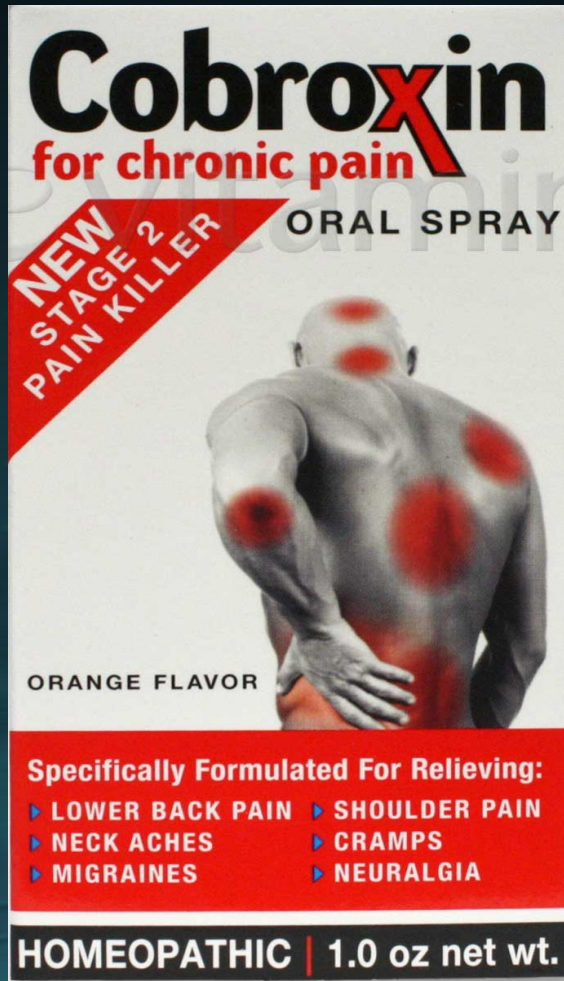
Grenouille d'Amérique du Sud
(*Epipedobates tricolor*)

Toxines sécrétées par la peau



découverte
de l'EPIBATIDINE
(analgésique 200 fois plus
puissant que la morphine
MAIS toxique)

DES MÉDICAMENTS À BASE DE VENIN DE COBRA



Traitement « homéopathique » des douleurs modérées

LA RECHERCHE MENÉE À L'INSTITUT DE PHARMACOLOGIE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE UN LABORATOIRE DE L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR ET DU CNRS

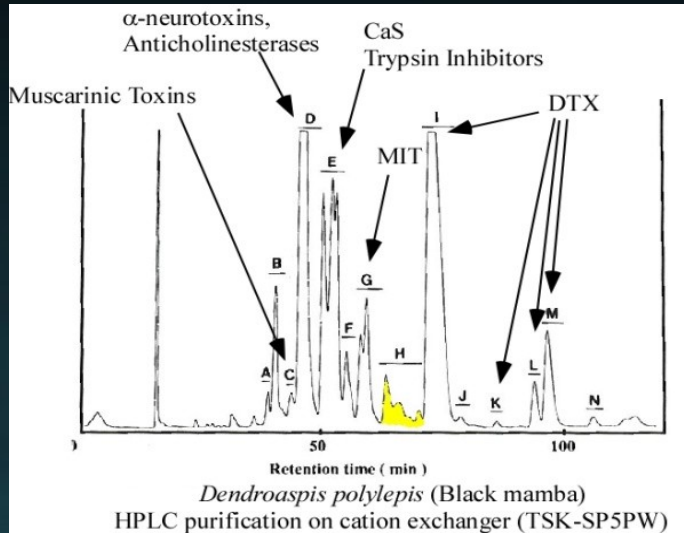
Neurotoxines de venin de mamba noir
des outils pour explorer les voies de la douleur



© animal.cheloniophilie



LA MAMBALGINE CONTRE LA DOULEUR

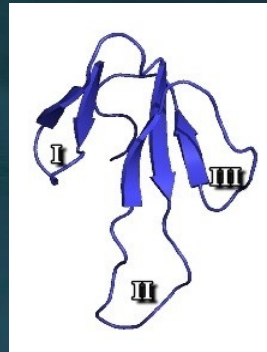
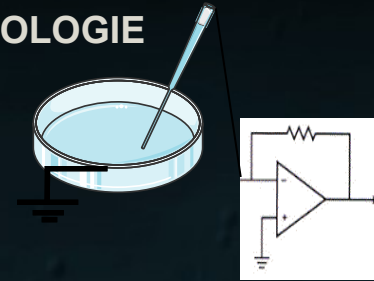
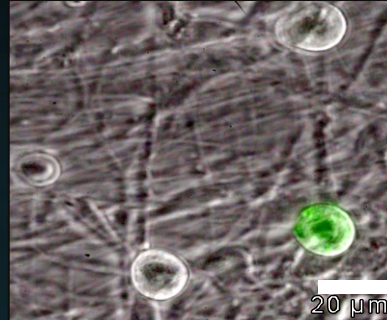


PURIFICATION Chromatographie -HPLC



Venin brut

ELECTROPHYSIOLOGIE

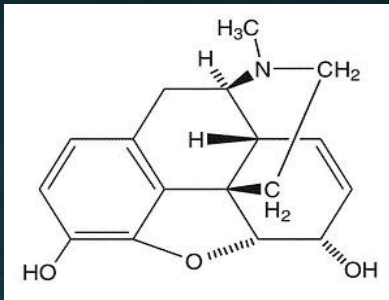


MAMBALGINE



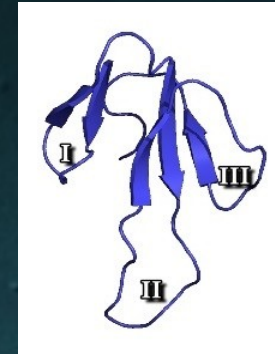
TESTS COMPORTEMENTAUX

La mambalgine, mieux que la morphine?



Effets indésirables

Tolérance
Dépendance
Dépression respiratoire
Hyperexcitabilité
Constipation



mambalgine

Avantages:

Peu de tolérance
Pas de dépression respiratoire
Voies d'administration

MERCI POUR VOTRE ATTENTION. AVEZ-VOUS DES QUESTIONS?

Jacques Noel

Eric Lingueglia

Anne Baron

Miguel Salinas

Sylvie Diochot

Valérie Friend

Emmanuel Deval

#AnnéeBiologie

anneedelabiologie.cnrs.fr

