

► Depuis le clonage du gène codant pour TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) en 1997, les études fonctionnelles et structurales de ce récepteur ont conduit à améliorer notre compréhension des mécanismes qui sont impliqués dans la transduction des stimulus nociceptifs thermiques et mécaniques véhiculés par les fibres sensibles de faible diamètre. Le rôle de TRPV1 dans les processus inflammatoires et la transmission de la douleur fait de ce récepteur une cible thérapeutique d'intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques. Des modèles animaux de neuropathie des petites fibres ont été développés, et plusieurs laboratoires ont progressé dans la conception d'agents interagissant avec TRPV1. Des agonistes et antagonistes sont en développement clinique et de nouvelles molécules dites modulatrices de TRPV1, présentant moins d'effets secondaires, font actuellement l'objet d'études précliniques. ◀

## TRPV1 et transmission du message douloureux

### TRPV1 : un récepteur nociceptif plurimodal

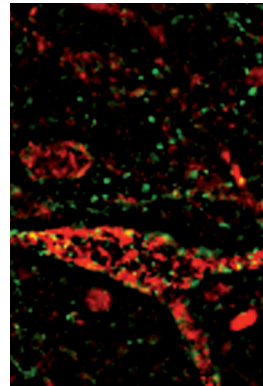
TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) est un canal ionique non sélectif qui, en réponse à un stimulus, induit un courant entrant de cations, principalement calcium et sodium, qui entraîne une dépolarisation de la cellule. Il fait partie de la superfamille des TRP (*transient receptor potential*) et il est le premier d'une sous-famille de récepteurs/canaux TRP sensibles aux vanilloïdes : les TRPV [1]. TRPV1 est un homotétramère dont chaque sous-unité présente plusieurs sites de phosphorylation pour la PKA (*protein kinase A*), la PKC (*protein kinase C*) et la CaMkII (*Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II*), ainsi que de nombreux sites de glycosylation [2]. Ces domaines jouent un rôle crucial dans la régulation de l'activité de TRPV1.

Vignette (Photo © Inserm - Lois Miracourt).

# TRPV1 dans les neuropathies douloureuses

## Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques

Aurore Danigo<sup>1,2</sup>, Laurent Magy<sup>1</sup>, Claire Demiot<sup>1</sup>



<sup>1</sup>EA 6309, maintenance myélinique et neuropathies périphériques, faculté de médecine et pharmacie, 2, rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France ; <sup>2</sup>Service de neurologie, centre de référence des neuropathies périphériques rares, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France. [adanigo87@gmail.com](mailto:adanigo87@gmail.com)

Ce récepteur est exprimé par les neurones sensitifs des ganglions rachidiens dorsaux et trigéminaux qui sécrètent du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) et de la substance P, deux neuropeptides. Des afférences sensibles positives pour TRPV1 ont été identifiées dans la vessie, le tractus gastro-intestinal et la peau [3].

L'état du canal est modulé par deux types de molécules : les agents qui favorisent son ouverture du canal, dits activateurs, et les agents qui induisent sa fermeture ou empêchent son ouverture, dits inhibiteurs.

### Agents activateurs

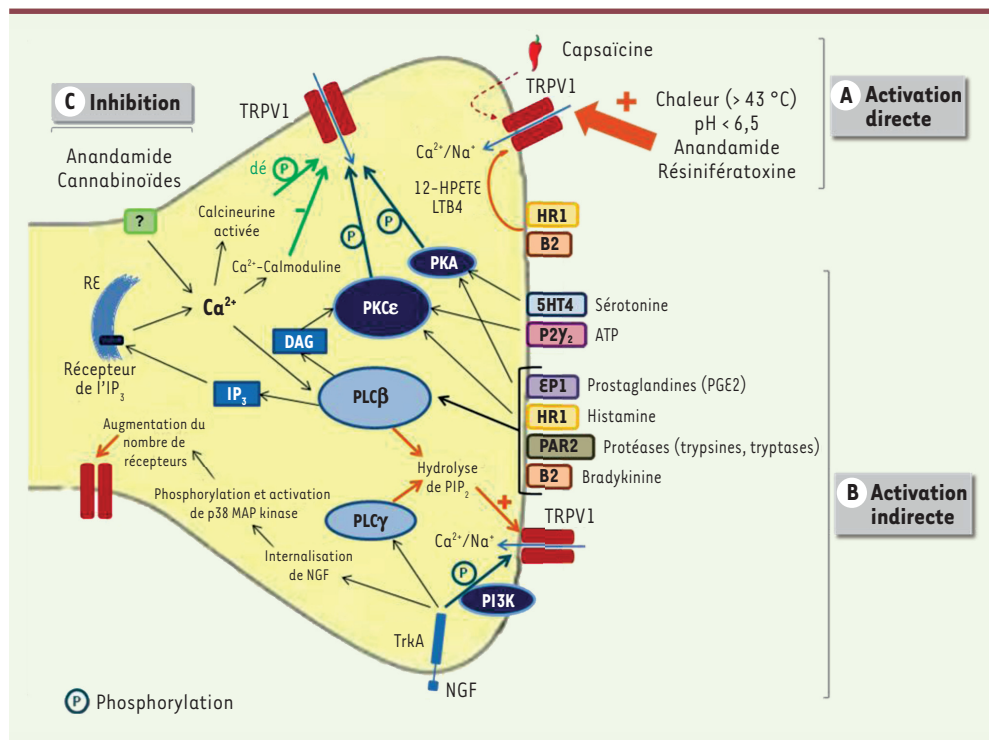
TRPV1 est stimulé par des facteurs agissant directement sur le canal, tels qu'une température ressentie comme douloureuse (> 43 °C), un milieu extracellulaire acide, ou la fixation de vanilloïdes comme la capsaïcine, composé extrait du piment, ou la résinifératoxine (RTX), isolée à partir du latex de *Euphorbia resinifera*. Des molécules endogènes activatrices de TRPV1 ont aussi été identifiées : les endovanilloïdes qui regroupent les produits de la 12-lipoxygénase et l'anandamide [4].

TRPV1 peut être activé de façon indirecte par des facteurs de croissance, certains lipides et de nombreuses molécules de l'inflammation [5]. L'activation indirecte de TRPV1 aboutit à l'augmentation de la probabilité d'ouverture du canal, soit par la diminution du seuil d'activation à la chaleur, soit par la levée de l'inhibition de PIP<sub>2</sub> (phosphatidylinositol 4,5-biphosphate). La diminution du seuil d'activation à la chaleur implique des phénomènes de phosphorylation par la PKA et la PKC. La levée de l'inhibition est associée

à des facteurs stimulant l'enzyme PLC (phospholipase C) qui hydrolyse le PIP<sub>2</sub>. Cependant, ces deux effets ne sont pas indépendants l'un de l'autre, et la régulation de TRPV1 par PIP<sub>2</sub> reste complexe. PIP<sub>2</sub> serait ainsi impliqué dans deux phénomènes antagonistes : la sensibilisation (inhibiteur) et la désensibilisation (activateur) de TRPV1 [6]. Les molécules qui induisent une activation indirecte de TRPV1 incluent le NGF (*nerve growth factor*) et les médiateurs inflammatoires, tels que les bradykinines, la sérotonine, l'histamine, les prostaglandines ou l'ATP. TRPV1 a ainsi été désigné comme un intégrateur des signaux nociceptifs (Figure 1).

### Agents inhibiteurs

En conditions physiologiques, l'influx entrant de Ca<sup>2+</sup> induit par l'ouverture de TRPV1 serait impliqué dans la mise en place d'un rétrocontrôle négatif en partie responsable de la désensibilisation de TRPV1 par la capsaïcine. Les deux protagonistes de ce phénomène sont la calmoduline et la calcineurine [7]. Par la technique de *patch-clamp*, il a été montré que le complexe Ca<sup>2+</sup>/calmoduline inhibe le courant induit par la capsaïcine d'une façon dépendante du calcium [8]. En présence de calcium, certains cannabinoïdes inhibent *in vitro* le courant calcique et l'exocytose de neuropeptides induits par la capsaïcine via une voie de transduction impliquant la calcineurine [7]. L'activation du récepteur SSTR4 (*somatostatin receptor 4*) induit un effet analgésique par une régulation négative de TRPV1 [9]. Lors d'une inflammation, l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  inhibe les courants induits par TRPV1 via des voies de transduction impliquant des protéines G<sub>i/o</sub> et l'AMPc [10].



**Figure 1. Régulation du canal TRPV1.** À la suite d'une lésion tissulaire, la production et l'accumulation de composants inflammatoires dans le tissu induisent une activation et une sensibilisation de TRPV1. Les médiateurs inflammatoires et le NGF activent ou potentialisent l'activité de TRPV1 via des messagers secondaires, ce qui conduit à la pérennisation de la douleur. L'histamine (libérée par les mastocytes) potentialise l'ouverture de TRPV1 par des phénomènes de phosphorylation ainsi que par la formation de produits de la lipoxygénase (12-HPETE). Les bradykinines activent indirectement TRPV1 en levant l'inhibition induite par PIP<sub>2</sub> et via la production de métabolites de l'acide arachidonique (12-HPETE et LTB4). Les protéases sécrétées par les mastocytes (trypase) et par les cellules épithéliales (trypsin) activent PAR2 par clivage et sensibilisent TRPV1 via l'activation et la translocation de PKCε et de PKA. L'ATP, via le récepteur purinergique P2Y<sub>2</sub>, joue un rôle important dans la thermo-nociception. Les cannabinoïdes et l'anandamide inhibent le courant induit par l'activation de TRPV1 en présence de médiateurs inflammatoires. La fixation de NGF sur son récepteur TrkA potentialise l'activité de TRPV1 : par phosphorylation via la PI3K, par l'hydrolyse de PIP<sub>2</sub> et par l'augmentation du nombre de récepteurs de la membrane via l'activation de p38 MAP kinase. B2 : bradykinin receptor 2 ; CB1 : cannabinoid receptor 1 ; DAG : diacylglycérol ; 12-HPETE : acide 12-hydroperoxyéicosanoïque ; HR1 : histamine receptor 1 ; 5-HT4 : hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4 ; IP<sub>3</sub> : inositol triphosphate ; LTB4 : leucotriène B4 ; NGF : nerve growth factor ; PAR2 : protease activated receptor 2 ; PGE2 : prostaglandine E2 ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PIP<sub>2</sub> : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PKA : protéine kinase A ; PKC : protéine kinase C ; PLC : phospholipase C ; P2Y<sub>2</sub> : P2Y purino-receptor 2 ; RE : réticulum endoplasmique.

### Transmission et intégration du message douloureux – Bases neuroanatomiques

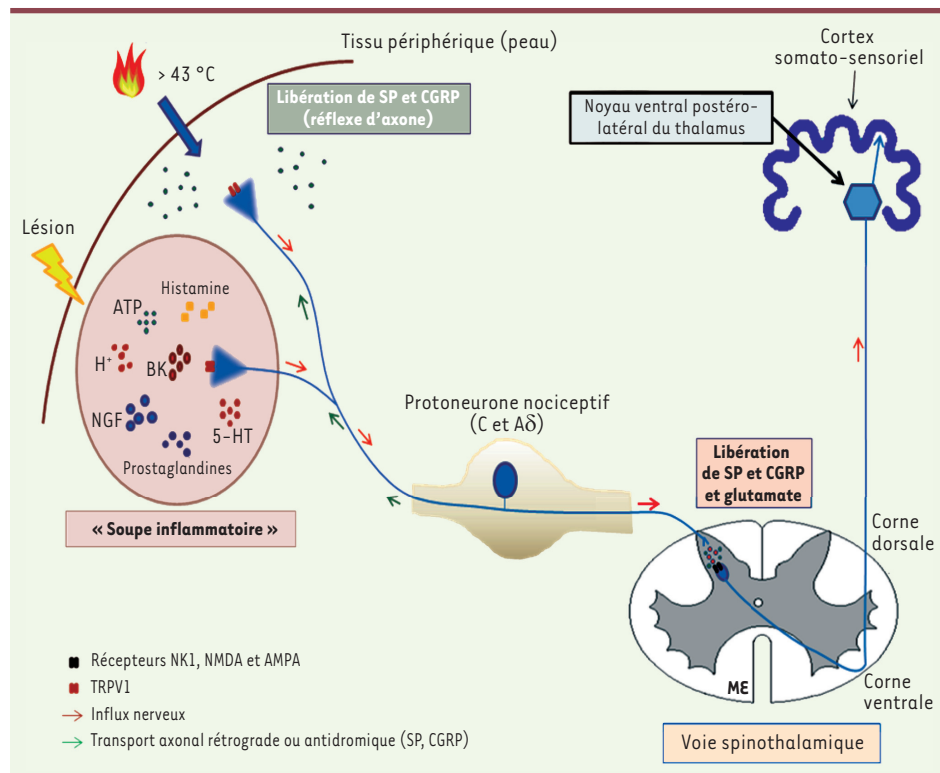
Les afférences sensibles exprimant TRPV1 sont les fibres Aδ et C. Les fibres Aδ sont des petites fibres, faiblement myélinisées, véhiculant l'information douloureuse de type épicritique<sup>1</sup> ; les fibres C, non myélinisées, véhiculent la douleur lente et diffuse de la périphérie vers la moelle épinière. Les corps

<sup>1</sup> Ces fibres sont responsables de la sensation douloureuse initiale et bien localisée dite épicritique, de type piqure.

cellulaires des neurones nociceptifs se situent dans les ganglions rachidiens dorsaux (neurone en T). Le message douloureux est principalement véhiculé par la voie spinothalamique et par l'intermédiaire de deux relais : corne dorsale de la moelle épinière et thalamus. Les fibres spinales croisent la ligne médiane et se dirigent vers la corne antérieure et latérale de la moelle épinière. La voie spinothalamique remonte jusqu'au thalamus où s'effectue le deuxième relais (Figure 2).

Les informations concernant la localisation et l'identification du stimulus douloureux (nature et intensité) sont attribuées à ces projections somato-sensorielles. Une lésion tissulaire ou l'injection locale de capsaïcine induit une hyperalgésie primaire et secondaire, puis une allodynie, conséquence de la stimulation

de TRPV1 [11]. Une hyperalgésie est une réponse exagérée à un stimulus normalement douloureux. L'allodynie est une douleur qui survient en réponse à un stimulus normalement indolore. L'hyperalgésie primaire correspond à la stimulation des nocicepteurs périphériques, fibres C et A $\delta$ , et à la mise en place d'une cascade d'événements associés au développement d'une inflammation (Figure 2) conduisant à l'hypersensibilisation de la zone lésée. L'hyperalgésie secondaire et l'allodynie résultent de phénomènes plus centraux et mènent à une hypersensibilisation qui s'étend au-delà de la zone lésée [12].



**Figure 2. Voies de la douleur.** Les terminaisons sensibles libres de type C et A $\delta$  exprimant TRPV1 sont stimulées par la chaleur (> 43 °C), un milieu acide, et les vanilloïdes. La résultante est un courant entrant dépolarisant qui génère un potentiel d'action et libère des neuropeptides au niveau central et périphérique. La substance P et le CGRP, libérés dans le milieu par les terminaisons libres des fibres sensibles de type C et A $\delta$  dépolarisées, entraînent une vasodilatation et un œdème. Les kallikréines circulantes clivées en bradykinine (BK) et le NGF libéré par les fibroblastes et les cellules mononucléées activent et sensibilisent les petites fibres nociceptives. Le NGF induit une sensibilisation supplémentaire par la dégranulation des mastocytes et la libération de sérotonine (5-HT) et d'histamine. L'accumulation de neutrophiles et de lymphocytes dans le tissu lésé, associée à la présence de cytokines et de NGF, maintient l'état d'hypersensibilisation. Les neuropeptides relargués en périphérie par transport antidromique (dans le sens opposé à la normale) sont responsables de l'inflammation neurogène ou réflexe d'axone. ATP : adénosine triphosphate ; BK : bradykinine ; CGRP : *calcitonine gene-related peptide* ; 5-HT : sérotonine ; ME : moelle épinière ; NGF : *nerve growth factor* ; NK1 : neurokinine 1 (récepteur de la substance P) ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate (récepteur du glutamate) ; AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisazoal-4-propionate (récepteur du glutamate) ; SP : substance P.

### Implication des TRPV1 dans la physiopathologie de la douleur

#### Douleurs chroniques

Dans de nombreux états pathologiques, les modifications du milieu environnant les terminaisons sensibles sont à l'origine d'une suractivation de TRPV1 et donc d'une hypersensibilisation des voies de la douleur.

Lors de douleurs prolongées induites chez le rongeur par une atteinte mécanique (compressions, sections) ou inflammatoire (agents chimiques) du nerf, la sensation de douleur est accompagnée d'une surexpression des TRPV1 par les fibres nerveuses de type C et A $\delta$ . Cette surexpression a été confirmée chez l'homme au niveau de la peau au cours de mastite et lors de l'inflammation de l'œsophage ou de la vessie [13]. La surexpression de TRPV1 induit une sensibilisation des neurones afférents et, ainsi, une sensation douloureuse anormale. Paradoxalement, une sous-expression de TRPV1 au niveau de la peau peut aussi être associée à l'apparition de douleurs chroniques, ce qui est observé au cours de

la neuropathie diabétique [14]. En présence d'une atteinte traumatique axonale, une activité perturbée des TRPV1 et un trouble des transports axonaux des neuromédiateurs nociceptifs vers la périphérie peuvent contribuer à l'apparition de douleurs chroniques [15]. Avec l'émergence des agonistes et des antagonistes de TRPV1, les études précliniques et cliniques confirment le rôle du récepteur à la capsaïcine dans la sensation douloureuse anormale au cours de neuropathies d'origine inflammatoire ou non inflammatoire [13].

### **Douleurs du tractus gastro-intestinal, cardiaques et migraineuses**

TRPV1 est très exprimé par les neurones sensitifs du tractus gastro-intestinal. L'hypersensibilisation et l'augmentation de l'expression de ces récepteurs contribueraient à la physiopathologie des douleurs inflammatoires observées dans les pathologies de l'intestin ou du rectum, telles que la maladie de Crohn [13]. Une étude rapporte l'implication de fibres exprimant TRPV1 et innervant le péricarde dans l'apparition des réflexes sympathiques et dans la douleur thoracique observées au cours d'un épisode d'ischémie du myocarde [16]. L'anandamide<sup>2</sup> [40], en tant qu'agoniste endogène de TRPV1 exprimé dans le système trigéminovasculaire<sup>3</sup>, induit une vasodilatation dépendante du CGRP. Ce phénomène serait impliqué dans la physiopathologie de la douleur migraineuse [17].

<sup>2</sup> N-arachidonoyléthanolamide ou AEA, un neurotransmetteur cannabinoïde endogène.

<sup>3</sup> Le système trigémino-vasculaire est constitué du ganglion trijumeau, d'autres noyaux cérébraux et des vaisseaux des méninges.

### **Neuropathies sensitives induites par la capsaïcine ou la résinifératoxine**

De plus en plus, l'aspect douloureux des neuropathies est pris en compte dans la mise en place des traitements et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les douleurs neuropathiques sont en partie liées à l'atteinte des petites fibres exprimant TRPV1. Il existe aujourd'hui une variété de modèles animaux de neuropathies périphériques – incluant les neuropathies diabétiques, inflammatoires ou médicamenteuses – comparables aux pathologies humaines. Parmi ceux-ci, on trouve les modèles de neuropathie induite par la capsaïcine ou la RTX.

La capsaïcine et la RTX induisent rapidement des douleurs de type brûlures, irritations, puis une perte de sensibilité (quelques secondes à quelques minutes après l'application topique). L'excitation répétée des neurones nociceptifs par ces agonistes induit une inactivation des fibres sensitives (quelques semaines à quelques mois) durant laquelle les récepteurs ne répondent plus à aucun stimulus. Selon la dose et le mode d'administration, cette inactivation peut être réversible ou irréversible [18]. Ce phénomène – appelé désensibilisation – offre un potentiel thérapeutique dans la prise en charge des douleurs. À des doses neurotoxiques chez le rongeur, l'administration de vanilloïdes entraîne une dégénérescence des fibres

| <b>Modèles capsaïcine</b> | <b>Animaux</b>                        | <b>Dose administrée</b> | <b>VA</b> | <b>Observations comportementales</b>  | <b>Observations morphologiques</b>               |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------|---|--|
| Neuropathie sensitive     | Rat Sprague-Dawley (mâle 200 à 250 g) | 100 mg/kg               | SC        | –   | Dégénérescence des neurones nociceptifs          |
| Neuropathie sensitive     | Rat Sprague-Dawley (mâle 300 à 350 g) | 50 mg/kg                | i.pl.     | –   | Déplétion de CGRP dans les GRD, la peau et la ME |
| Hyperalgésie secondaire   | Rat Sprague-Dawley (mâle 165 à 310 g) | 10 µg par animal        | i.pl.     | Diminution du seuil de réponse au test de Von Frey = hyperalgésie mécanique | –  |
| Douleurs neuropathiques   | Souris ddY (mâle 21 à 24 g)           | 1,6 µg par patte        | i.pl.     | Comportements douloureux de type léchage/morsure, douleurs spontanées       | –  |
| Analgesie                 | Souris ddY (mâle 21 à 24 g)           | 1,6 µg par patte × 5    | i.pl.     | Désensibilisation, diminution du nombre de comportements douloureux**       | –  |

**Tableau 1. Modèles animaux de douleurs neuropathiques induites par la capsaïcine.** \*\* Nombre de léchages et morsures de la patte traitée sur 3 min suivant l'injection. GRD : ganglions rachidiens dorsaux ; VA : voie d'administration ; ME : moelle épinière ; SC : sous-cutanée ; souris ddY : *Deutschland-Denken-Yoken*, lignée non consanguine ; i.pl. : intraplantaire ; CGRP : *calcitonin gene-related peptide*.



nociceptives ; ce phénomène est observé notamment au cours des neuropathies sensibles chez l'homme [19]. Ces deux effets de la capsaïcine (Tableau I) et de la RTX (Tableau II), l'excitation et la désensibilisation, sont mis à profit pour l'établissement de modèles animaux de neuropathie des petites fibres. L'hypoalgésie thermique (en réponse à un stimulus > 50 °C) et l'allodynie mécanique induite par les vanilloïdes sont similaires aux symptômes des patients atteints de neuropathies périphériques, c'est-à-dire une perte ou un gain de réponse aux stimulus thermiques et mécaniques.

### Les agonistes et les antagonistes des TRPV1 en préclinique dans le traitement des douleurs neuropathiques

#### Les agonistes

La capsaïcine et la RTX ont montré des effets pharmacologiques intéressants dans le traitement des douleurs neuropathiques chez l'animal, et plus particulièrement chez le rongeur (Tableau III).

Il a été observé dans plusieurs modèles animaux que l'application répétée de capsaïcine induit une désensibilisation du récepteur/canal et une analgésie [20]. L'application directe d'une solution de capsaïcine à 1 % sur un nerf périphérique chez le rat, bloque les réponses nociceptives des fibres C et, plus faiblement, celles des fibres A $\delta$ , sans modifier la conduction des grosses fibres A $\beta$  [21]. Une solution de capsaïcine ou de RTX appliquée sur le nerf produit une hypoalgésie à la chaleur et une hypoalgésie mécanique réversibles, et prévient l'inflammation neurogène [22, 23]. L'administration intra-articulaire de RTX réduit d'une façon dépendante de la dose les comportements douloureux et l'œdème du genou liés à l'inflammation dans un modèle expérimental d'arthrite du genou provoquée par une injection de carrageenan [24]. Parmi les agonistes, de nouvelles

| Modèles RTX                              | Animaux                               | Dose administrée                 | VA    | Observations comportementales   | Observations morphologiques  |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|-------|---|--|
| Hypoalgésie thermique                    | Rat Sprague-Dawley (mâle 250 à 350 g) | 5 ou 50 ng par animal            | i.pl. | Augmentation du délai de réponse à la stimulation thermique des fibres C et A $\delta$ par rayon laser infrarouge | Augmentation prolongée des marqueurs de la dégénérescence nerveuse, et transitoire des marqueurs de la nociception (c-Fos et MCP-1)  |
| Neuropathie périphérique                 | Rat Sprague-Dawley (mâle 250 à 350 g) | 200 $\mu$ g/kg                   | i.p.  | Hypoalgésie thermique prolongée (stimulus chaud)<br>Allodynie mécanique 3 semaines après injection                | Perte des neurones TRPV1+ (GRD).<br>Perte du marquage TRPV1 dans la ME   |
| Neuropathie des petites fibres sensibles | Souris ICR (mâle 35 à 40 g)           | 50 $\mu$ g/kg                    | i.p.  | Hypoalgésie thermique (plaque chauffante)<br>Allodynie mécanique (filaments de Von Frey)                          | Dans GRD et peau :<br>déplétion des neurones et des fibres périphériques+,<br>apparition transitoire de marqueurs de dégénérescence,<br>diminution transitoire de l'expression de CGRP, déplétion prolongée des neurones et des fibres TRPV1+. |
| Analgésie périphérique                   | Rat Sprague-Dawley (mâle 200 à 400 g) | 0,0625 à 0,25 $\mu$ g par animal | i.pl. | Hyperalgésie durant les 2,5 h suivant l'injection, puis analgésie thermique prolongée (stimulus chaud)            | Dégénérescence des terminaisons sensibles libres au site d'injection   |
| Neuropathie des petites fibres sensibles | Souris ICR (mâle 35 à 40 g)           | 50 $\mu$ g/kg                    | i.p.  | Augmentation du délai de réponse au test de la plaque chauffante = hypoalgésie thermique                          | Réduction du nombre de neurones CGRP et SP positifs.<br>Perte de fibres amyéliniques.<br>Diminution de la DFNIE.   |

**Tableau II. Modèles animaux de douleurs neuropathiques induites par la résinifératoxine.** DFNIE : densité en fibres nerveuses intra-épidermiques ; GRD : ganglions rachidiens dorsaux ; VA : voie d'administration ; ME : moelle-épineuse ; SC : sous-cutanée ; souris ICR : *imprinting control region*, lignée albinos non consanguine ; i.pl. : intraplantaire ; i.p. : intrapéritonéale ; CGRP : *calcitonin gene-related peptide* ; SP : substance P.

| Nom                   | Type        | Profil   | Espèce*                            | TC**   | Efficacité dans les modèles de douleurs  |
|-----------------------|-------------|----------|------------------------------------|--|--|
| Capsaïcine            | Agoniste    | Agoniste | Rat, souris, chien, singe et homme | Hypothermie  | Oui, plusieurs modèles   |
| RTX                   | Agoniste    | Agoniste | Rat, souris, chien et singe        | Hypothermie  | Oui, plusieurs modèles   |
| Palvanil              | Agoniste    | Agoniste | Souris                             | Légère hypothermie                                 | Oui, plusieurs modèles   |
| Capsazépine           | Antagoniste | B        | Rat                                | Pas d'effet  | Oui, plusieurs modèles   |
| Iodo-RTX              | Antagoniste | A        | Rat, cobaye, souris et homme       | Hypothermie  | Oui, plusieurs modèles   |
| A-425619              | Antagoniste | A        | Rat et souris                      | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| ABT-102               | Antagoniste | A        | Rat et homme                       | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| AMG517                | Antagoniste | A        | Rat, souris, chien, singe et homme | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| AMG0347               | Antagoniste | A        | Rat et souris                      | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| AMG3731               | Antagoniste | A        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Inconnu  |
| AMG1629               | Antagoniste | A        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Inconnu  |
| AMG8163               | Antagoniste | A        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| AMG8563               | Antagoniste | B        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Inconnu  |
| AMG8562               | Modulateur  | C        | Rat                                | Légère hypothermie                                 | Oui, plusieurs modèles (faible efficacité sur les douleurs inflammatoires)         |
| AMG7905               | Modulateur  | D        | Rat                                | Hypothermie  | Inconnu  |
| AMG9810               | Antagoniste | B        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Oui, sur l'hyperalgésie thermique et mécanique induite par le ACF                  |
| BCTC                  | Antagoniste | B        | Rat                                | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| BCTP                  | Antagoniste | A        | Rat et homme                       | Légère hyperthermie                                | Oui, plusieurs modèles   |
| JYL1421               | Antagoniste | C        | Rat, chien et singe                | Pas d'effet (rat)<br>Hyperthermie (chien et singe) | Oui, plusieurs modèles   |
| SB-705498             | Antagoniste | A        | Rat, cobaye et homme               | Pas d'effet  | Oui, plusieurs modèles   |
| A-1106625             | Antagoniste | A        | Rat et homme                       | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| A-1165442             | Modulateur  | B        | Rat et homme                       | Pas d'effet  | Oui, sur les douleurs arthrosiques<br>Non, sur les douleurs liées au cancer osseux |
| AS1928370             | Antagoniste | B        | Rat et homme                       | Pas d'effet  | Oui, plusieurs modèles (faible efficacité sur les douleurs inflammatoires)         |
| JTS-653               | Antagoniste | A        | Rat et homme                       | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| JNJ-39729209          | Antagoniste | A        | Cobaye                             | Hyperthermie                                       | Oui, plusieurs modèles   |
| $\alpha$ -Spinastérol | Antagoniste | /        | Souris                             | Pas d'effet  | Oui, plusieurs modèles   |

**Tableau III. Effets des agonistes et antagonistes de TRPV1 sur la température corporelle et les modèles animaux de douleurs.** \* *in vitro* et/ou *in vivo*. \*\* TC : température corporelle ; effet sur la température corporelle à dose thérapeutique. ACF : adjuvant complet de Freund. Profil A : antagonistes qui inhibent les courants induits par la capsaïcine, la chaleur, les lipides endogènes pour A-1106625 ou un pH acide (< 5). Profil B : antagonistes qui bloquent les courants induits par la capsaïcine, la chaleur ou les lipides endogènes pour A-1165442, et inhibent partiellement ou faiblement l'activation par un pH < 5. Profil C : molécules qui inhibent l'activation par la capsaïcine, potentialisent l'activation par un pH < 5 et qui sont sans effet sur l'activation par la chaleur. Profil D : molécules qui inhibent l'activation par la capsaïcine et potentialisent l'activation par un pH < 5 et la chaleur [28]. Pour la définition du profil voir [29].



molécules de plus en plus efficaces font leur apparition. Le Palvanil, un modulateur positif ou agoniste partiel de TRPV1, induit une diminution des douleurs neuropathiques (modèle SNI, *spared nerve injury*) et inflammatoires (injection intraplantaire de formaline ou de carrageenan) ; ses effets secondaires – comme ceux qui sont associés aux agonistes de TRPV1 (bronchoconstriction et hypothermie) – sont plus atténués que ceux qu’engendre la capsaïcine [25]. Le Palvanil ouvre ainsi la voie à l’utilisation des petites molécules agonistes dans le traitement local des douleurs chroniques.

### Les antagonistes

L’effet analgésique induit par les vanilloïdes a fait de TRPV1 une cible pour le traitement de la douleur, et l’industrie pharmaceutique s’est lancée dans la conception de molécules antagonistes de TRPV1. Le premier antagoniste de TRPV1 qui a été identifié est la capsazépine. Il s’agit d’un analogue synthétique de la capsaïcine, qui a été abondamment utilisé pour l’étude de la pharmacologie de TRPV1. Un autre antagoniste de TRPV1, l’iodo-résinifératoxine (I-RTX), est un dérivé de la RTX 20 fois plus puissant que la capsazépine [26]. Les antagonistes de TRPV1 inhibent les comportements douloureux dans les modèles animaux de neuropathies (section partielle du nerf sciatique), d’inflammation (injection intraplantaire d’adjuvant complet de Freund) et de cancer osseux (Tableau III). D’autres molécules antagonistes de TRPV1 révèlent l’implication de TRPV1 dans la thermorégulation. Bien que les souris *TRPV1*<sup>-/-</sup> ne présentent pas de variation de la température corporelle basale [27], les agonistes de TRPV1 induisent une hypothermie [28], tandis que le blocage de ce récepteur produit une hyperthermie. Gavva [28] fait le lien entre les différents profils d’antagonistes, leur effet sur la température corporelle et leur efficacité dans des modèles animaux d’exploration de la douleur (Tableau III).

Le premier groupe comprend les antagonistes qui bloquent les courants induits par la capsaïcine, la chaleur et les protons (profil A). La majorité des composés de profil A, dits de première génération, entraînent une hyperthermie chez l’animal. D’autres catégories d’antagonistes ont vu le jour : les antagonistes partiels ou modulateurs de TRPV1 (profils B, C et D). Les modulateurs de profil B et C permettent une analgésie moindre dans certains modèles de douleurs sans provoquer d’hyperthermie.

### Études cliniques et perspectives thérapeutiques

Les agents thérapeutiques actuels, tels que les antidépresseurs, les antiépileptiques, ainsi que les inhibiteurs des canaux sodiques dépendants du voltage ou encore les opioïdes, ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge des douleurs neuropathiques [30]. En raison des résistances aux traitements, de la chronicité et de la symptomatologie, certaines douleurs neuropathiques restent réfractaires aux traitements dits classiques. Parmi les molécules analgésiques émergentes, les agonistes et les antagonistes de TRPV1 ont fait leur entrée en pratique clinique.

### La capsaïcine

La crème à base de capsaïcine est entrée dans la pratique clinique pour soulager les douleurs associées aux névralgies postherpétiques ou aux polyneuropathies diabétiques. L’absorption par la peau et la concentration en capsaïcine de ces crèmes se sont révélées insuffisantes pour générer une désensibilisation totale des terminaisons nerveuses [31]. Dans les années 1980, le NGX-4010, un patch occlusif à haute concentration en capsaïcine, a été développé par Noto *et al.* [32]. Ce patch (8 % de capsaïcine) est commercialisé en France depuis 2011 sous le nom de Qutenza® (NeurogesX) et est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques non diabétiques, ainsi qu’aux États-Unis où il est prescrit dans le traitement des douleurs postzostériennes (consécutives à un zona) (Tableau IV). Les effets indésirables liés à l’application topique de capsaïcine (sensation de brûlure, rougeur voire œdème) nécessitent parfois l’application d’anesthésique local. Par exemple, une crème contenant de la capsaïcine et de la lidocaïne est commercialisée aux États-Unis (Axsain® ; Cephalon). Le NGX-4010 sera mis à l’étude par NHS Greater Glasgow & Clyde dans plusieurs essais cliniques à venir pour le traitement ou la prévention des douleurs neuropathiques associées à l’amputation d’un membre, à l’insuffisance rénale terminale ou à une fistule artério-veineuse.

D’autres modes d’administration de la capsaïcine sont à l’étude dans des essais cliniques de phase II et III. Ainsi, la *cis*-capsaïcine ou Civamide, administrée par voie intranasale traite la crise migraineuse [33]. L’ALGRX-4975 ou Aldea (laboratoire Anesiva), une forme injectable de capsaïcine, est en phase de commercialisation (essais cliniques de phase II et III validés) pour le traitement des douleurs neuropathiques liées à une lésion de nerfs, ainsi que dans la prise en charge des douleurs arthrosiques et tendineuses [34].

### La résinifératoxine (RTX)

La RTX a été identifiée en 1989 par Szallasi et Blumberg [35] comme un analogue de la capsaïcine présentant le même spectre d’activité pharmacologique. Son efficacité en traitement local dans les études précliniques (injections sous-cutanée, intraganglionnaire et intrathécale) permet d’envisager des essais cliniques. Deux études pilotes sont en cours : l’injection intrathécale de RTX dans la prise en charge des douleurs cancéreuses en soins palliatifs [36] et l’injection intravésicale dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse et de la cystite [37].

| Laboratoire   | Nom               | Type       | Indications  | Mode d'administration                                   | Phase     |
|---|-------------------|------------|--|---|-----------|
| Université de Copenhague  | Capsaïcine        | Activateur | Syndrome de la bouche brûlante   | Gel oral (0,025 % ou 0,01 %)                            | Phase 0   |
| Hôpital de Stamford   | Capsaïcine        | Activateur | Syndrome myofacial douloureux  | Application locale                                      | Phase II  |
| <i>National institute of dental and craniofacial research (NIDCR)</i> | Résinifératoxine  | Activateur | Douleurs réfractaires associées aux cancers de stade avancé  | Injection intrathécale                                  | Phase I   |
| NeurogesX   | NGX-4010 Qutenza® | Activateur | Neuropathie sensitive associée au VIH<br>Neuropathie diabétique sensitive<br>Douleurs persistantes après chirurgie pour hernie inguinale | Patch dermique (8 % de capsaïcine)                      | Phase III |
| Astellas Pharma Europe Ltd  | NGX-4010 Qutenza® | Activateur | Douleurs neuropathiques  | Patch dermique (8 % de capsaïcine)                      | Phase IV  |
| NeurogesX   | NGX-1998          | Activateur | Douleurs associées à la névralgie postherpétique   | Application locale liquide (10 % ou 20 % de capsaïcine) | Phase II  |
| Winston Laboratories  | Civamide          | Activateur | Céphalées épisodiques  | Solution nasale (0,01 % de capsaïcine)                  | Phase III |
| Johnson & Johnson pharmaceutical research & development, LLC          | JNJ-39439335      | Bloqueur   | Douleurs chroniques associées à l'ostéoarthrite  | Dose orale unique                                       | Phase I   |
| Amorepacific Corporation  | PAC-14028         | Bloqueur   | Dermatite atopique   | Patch (0,1 %, 0,3 % et 1 %)                             | Phase I   |
| Merck   | MK-2295           | Bloqueur   | Douleurs dentaires postopératoires   | Dose orale  | Phase II  |
| AstraZeneca   | AZD1386           | Bloqueur   | Douleurs induites par l'injection dermique de capsaïcine   | Dose orale unique                                       | Phase I   |
| GlaxoSmithKline   | SB-705498         | Bloqueur   | Dermatite atopique   | Application locale                                      | Phase I   |
|   |                   |            | Douleurs rectales, syndrome du côlon irritable   | /   | Phase II  |
|   |                   |            | Douleurs dentaires après extraction  | Dose orale unique                                       | Phase II  |
|   |                   |            | Migraine aiguë   | /   | Phase II  |

**Tableau IV. Activateurs et bloqueurs de TRPV1 faisant l'objet d'essais cliniques en cours.** Référence : <http://www.clinicaltrials.gov>. VIH : virus de l'immunodéficience humaine

### Les antagonistes des TRPV1

En 2009, au moins sept laboratoires conduisaient des études cliniques sur des antagonistes oraux de TRPV1 : GlaxoSmithKline, Amgen, Merck-Neurogen, Abbot, Eli-Lilly-Glenmark, AstraZeneca et Japan Tobacco. Le problème majeur de cette classe d'analgésique

est l'altération de la température corporelle. Par exemple, l'hyperthermie générée chez l'homme par AMG517 (laboratoire Amgen) et ABT-102 (laboratoire Abbott) a provoqué l'arrêt en phase I de ces études. Le potentiel hyperthermique de ces molécules varie

selon leur structure et leur profil pharmacologique. Le SB-705498 (laboratoire GlaxoSmithKline) ne provoque pas d'hyperthermie chez l'homme et fait l'objet d'une étude en phase II dans le traitement des douleurs inflammatoires et des douleurs associées aux migraines. Dans le traitement des douleurs dentaires, le laboratoire Merk-Neurogen a débuté une étude de phase II sur l'efficacité de MK-2295 (Tableau IV).

Le nombre de molécules agonistes, antagonistes ou modulatrices de TRPV1 ne cesse d'augmenter et de plus en plus d'études précliniques démontrent leur potentiel analgésique. La propriété paradoxale de TRPV1 est que la stimulation comme l'inhibition de son activité peuvent entraîner une analgésie. Les agonistes induisent une suractivation de TRPV1 conduisant à faibles doses à une désensibilisation du canal, et à fortes doses à une dégénérescence des fibres nociceptives. Les antagonistes bloquent l'activité de TRPV1. L'action des agonistes serait plus adaptée pour soulager des douleurs continues, telles qu'on les observe au cours des neuropathies diabétiques ou postzostériennes, et induire une analgésie prolongée. L'action des antagonistes serait intéressante pour soulager des douleurs transitoires, douleurs dentaires ou crise migraineuse par exemple. Lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, les agonistes induisent une hypothermie et les antagonistes une hyperthermie. L'hyperthermie secondaire à l'administration d'antagonistes de TRPV1 est un frein à l'avancée des essais cliniques. Aujourd'hui, quelques molécules antagonistes sont en cours d'essais de phase I ou II, mais leur efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques chez l'homme reste à prouver. En application locale, certains agonistes ne génèrent pas d'hypothermie, et l'analgésie qu'ils entraînent est suffisante dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'homme (dont la distribution spatiale est souvent limitée) (Tableau IV).

Les rôles de TRPV1 dans le maintien de la température corporelle et dans la plasticité synaptique du système nerveux central ne sont pas encore clairement établis [38]. De plus, une étude récente rapporte que la molécule AMG9810, un antagoniste de TRPV1, provoque l'apparition de tumeurs cutanées lorsqu'il est appliqué localement chez la souris [39]. Bien qu'il soit établi que TRPV1 est une cible pharmacologique potentielle dans le traitement des douleurs neuropathiques, mieux connaître ses autres fonctions reste important dans l'état actuel des études précliniques et cliniques pour maîtriser l'utilisation thérapeutique future de ses agonistes, antagonistes et modulateurs. ♦

## SUMMARY

### TRPV1 in neuropathic pain: from animal models to therapeutical prospects

Since its cloning in 1997, functional and structural studies of TRPV1 have led to an improvement in our understanding of the mechanisms that underlie the transduction of noxious thermal and mechanical stimuli by sensory neurons. Because of its role in inflammatory processes and nociceptive pathways, TRPV1 has become an important target for neuropathic pain relief. Models of painful small-fiber sensory neuropathy

were developed and several laboratories have progressed in the conception of TRPV1 agonists and antagonists. Patch and cream containing capsaicin, the most famous TRPV1 agonist, are commercialized to relieve neuropathic pain. Others agonists and TRPV1 antagonists are tested in clinical trials and new agents, "TRPV1 modulators", with fewer side effects are currently developed in experimental studies. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (*transient receptor potential*). *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 163-8.
- Kedéi N, Szabo T, Liles J, et al. Analysis of the native quaternary structure of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 28613-9.
- Nagy I, Sántha P, Jancsó G, et al. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 500 : 351-69.
- Hwang SW, Cho H, Kwak J, et al. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 6155-60.
- Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004 ; 271 : 1814-9.
- Rohacs T, Thyagarajan B, Lukacs V. Phospholipase C mediated modulation of TRPV1 channels. *Mol Neurobiol* 2008 ; 37 : 153-63.
- Patwardhan AM, Jeske NA, Price TJ, et al. The cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and evokes peripheral antihyperalgesia via calcineurin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 11393-8.
- Rosenbaum T, Gordon-Shaag A, Munari M, et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J Gen Physiol* 2004 ; 123 : 53-62.
- Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, et al. Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutical implications. *Curr Topics Med Chem* 2011 ; 11 : 2253-63.
- Endres-becker J, Heppenstall PA, Mousa SA, et al. Opioid receptor activation modulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) currents in sensory neurons in a model of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* 2007 ; 71 : 12-8.
- Willis WD. The role of TRPV1 receptors in pain evoked by noxious thermal and chemical stimuli. *Exp Brain Res* 2009 ; 196 : 5-11.
- Calvino B. L'hypersensibilité à la chaleur au cours de l'inflammation : le rôle du récepteur TRPV1. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 649-51.
- Geppetti P, Materazzi S, Nicoletti P. The transient receptor potential vanilloid 1: role in airway inflammation and disease. *Eur J Pharmacol* 2006 ; 533 : 207-14.
- Facer P, Casula MA, Smith GD, et al. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol* 2007 ; 7 : 11.
- Lauria G, Morbin M, Lombardi R, et al. Expression of capsaicin receptor immunoreactivity in human peripheral nervous system and in painful neuropathies. *J Peripher Nervous Syst* 2006 ; 11 : 262-71.
- Zahner MR, Li DP, Chen SR, et al. Cardiac vanilloid receptor 1-expressing afferent nerves and their role in the cardiogenic sympathetic reflex in rats. *J Physiol* 2003 ; 551 : 515-23.
- Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide acts as a vasodilator of dural blood vessels *in vivo* by activating TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2004 ; 142 : 1354-60.
- Kissin I. Vanilloids-induced conduction analgesia: selective, dose-dependent, long-lasting, with a low-level of potential neurotoxicity. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 271-81.
- Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Davey C, et al. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurol Sci* 2007 ; 255 : 23-6.

## RÉFÉRENCES

20. Robbins WR, Staats PS, Levine J, et al. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 579-83.
21. Petsche U, Fleischer E, Lembeck F, et al. The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Res* 1983 ; 265 : 233-40.
22. Chung J, Lee K, Hori Y, et al. Effects of capsaicin applied to a peripheral nerve on the responses of primate spinothalamic tract cells. *Brain Res* 1985 ; 329 : 27-38.
23. Xu X, Farkas-szallasi T, Lundberg JM, et al. Effects of the capsaicin analogue resiniferatoxin on spinal nociceptive mechanisms in the rat: behavioral, electrophysiological and *in situ* hybridization studies. *Brain Res* 1997 ; 752 : 52-60.
24. Kissin E. The effects of intraarticular resiniferatoxin in experimental knee-joint arthritis. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 1433-9.
25. Luongo L, Costa B, D'Agostino B, et al. Palvanil, a non-pungent capsaicin analogue, inhibits inflammatory and neuropathic pain with little effects on bronchopulmonary function and body temperature. *Pharmacol Res* 2012 ; 66 : 243-50.
26. Wahl P, Foged C, Tullin S, et al. Iodo-resiniferatoxin, a new potent vanilloid receptor antagonist. *Mol Pharmacol* 2001 ; 59 : 9-15.
27. Caterina MJ. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000 ; 288 : 306-13.
28. Gavva NR. Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol Sci* 2008 ; 29 : 550-7.
29. Lehto SG, Tamir R, Deng H, et al. Antihyperalgesic effects of (R, E)-N-(2-hydroxy-2, 3-dihydro-1H-acrylamide (AMG8562), a novel transient receptor potential vanilloid type 1 modulator that does not cause hyperthermia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 ; 326 : 218-229.
30. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1010-8.
31. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 agonist) therapy of pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 142-54.
32. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009 ; 10 : 702-10.
33. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nature Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 357-72.
34. Remadevi R, Szallasi A. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief. *IDrugs* 2008 ; 11 : 120-32.
35. Szallasi A, Blumberg P. Resiniferatoxin, a phorbol-related diterpene, acts as an ultrapotent analog of capsaicin, the irritant constituent in red pepper. *Neuroscience* 1989 ; 30 : 515-20.
36. Iadarola M, Mannes A. The vanilloid agonist resiniferatoxin for interventional-based pain control. *Curr Topics Med Chem* 2011 ; 11 : 2171-9.
37. Ham BK, Kim JH, Oh MM, et al. Effects of combination treatment of intravesical resiniferatoxin instillation and hydrodistention in patients with refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a pilot study. *Int Neur J* 2012 ; 16 : 41-6.
38. Sharif Naeini R, Ciura S, Bourque CW. Les TRPV, des canaux qui vous donne soif ! *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1035-7.
39. Li S, Bode AM, Zhu F, et al. TRPV1-antagonist AMG9810 promotes mouse skin tumorigenesis through EGFR/Akt signaling. *Carcinogenesis* 2011 ; 32 : 779-85.
40. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 : des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 523-8.

### TIRÉS À PART

A. Danigo

# STRESS, TRAUMATISMES ET INSOMNIES

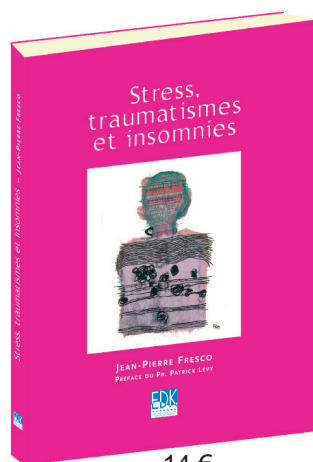
de Jean-Pierre FRESCO

L'insomnie c'est

1 Français sur 5

1 personne âgée sur 3

qui en souffrent



14 €

ISBN : 978-2-8425-4175-0



**Une étude**  
sur les liens entre stress,  
traumatismes et insomnies.



**Une réflexion  
philosophique et sociétale**  
sur les conditions de travail  
et de vie d'aujourd'hui.



**Une analyse**  
d'un mal fréquent mais  
encore peu compris.

edp sciences

Ouvrage disponible sur :  
[www.edition-sciences.com](http://www.edition-sciences.com)

