

La douleur sous le contrôle des canaux potassiques

Pain under Control of Potassium Channels

J. Busseroles · J. Noël

Reçu le 29 novembre 2016 ; accepté le 2 décembre 2016
© Lavoisier SAS 2016

Résumé Les canaux potassiques forment la plus grande famille de canaux ioniques chez les mammifères avec plus de 80 gènes codants pour les sous-unités α chez l'homme. Ils présentent une grande diversité structurelle et fonctionnelle. Ces canaux hyperpolarisants et inhibiteurs sont de puissants régulateurs de l'activité électrique des neurones et jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'activité des neurones nociceptifs et la douleur.

Mots clés Canaux potassiques · excitabilité des nocicepteurs

Abstract Potassium channels form the largest family of ion channels in mammals with more than 80 genes coding for α subunits in humans. They present a great structural and functional diversity. These hyperpolarizing and inhibitory channels are powerful regulators of the electrical activity of neurons and play a major role in controlling the activity of nociceptive neurons and pain.

Keywords Potassium channels · excitability of nociceptors

Introduction

Codés par plus de 80 gènes chez l'homme, les canaux potassiques représentent la famille la plus nombreuse des canaux ioniques [1]. Ces canaux membranaires sont exprimés dans

pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Ils conduisent sélectivement l'efflux de K^+ à travers la membrane plasmique suivant son gradient électrochimique. Ils sont donc essentiels pour l'équilibre cellulaire du K^+ qui joue un rôle clé dans de nombreux processus cellulaires tels que la régulation du volume cellulaire, la prolifération, la nécrose et l'apoptose. Les canaux K^+ sont également des acteurs clés de l'activité électrique des cellules excitables. Le flux sortant de cations K^+ à travers ces canaux hyperpolarise la membrane plasmique jusqu'au potentiel d'équilibre du K^+ , proche de -90 mV. Par conséquent, les canaux K^+ s'opposent à la dépolarisation membranaire produite par tous les autres canaux ioniques excitateurs, tels que les canaux calciques et sodiques responsables de la génération des potentiels d'action. Les canaux K^+ exercent donc un contrôle puissant sur l'activité électrique des neurones et des cellules musculaires. Ces canaux ioniques sont impliqués dans pratiquement toutes les grandes fonctions physiologiques comme la contraction musculaire, le maintien du rythme cardiaque, la genèse et la fréquence des potentiels d'action, la sécrétion régulée des hormones et des neuromédiateurs, le codage de l'information neuronale. Ils limitent la libération de neuromédiateur dans la synapse. Ils participent à l'intégration dendritique des messages synaptiques lorsque l'ouverture des canaux K^+ dans l'arbre dendritique diminue la résistance membranaire ce qui peut bloquer la transmission des signaux électriques provenant des synapses distales éloignées du corps cellulaire. Des mutations sur les gènes codants pour les canaux K^+ ont été associées à de nombreuses canalopathies d'origines génétiques et auto-immunes [2-4]. Les systèmes nerveux sensoriel et nociceptif ainsi que toutes les voies nerveuses impliquées dans la douleur expriment de nombreux types de canaux K^+ . Ces canaux K^+ contrôlent l'activité des neurones des voies nociceptives et leurs dysfonctionnements ou dérégulations peuvent en partie expliquer l'hyperexcitabilité et les activités spontanées ectopiques des neurones sensoriels, provoquant des douleurs associées à diverses conditions physiopathologiques. En conséquence, les canaux K^+ pourraient devenir des cibles d'intérêt pour le traitement de douleurs résistantes aux thérapies actuelles [5,6].

J. Busseroles
Clermont université, université d'Auvergne,
pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur,
F-63000 Clermont-Ferrand, France

Inserm, U1107, Neuro-Dol, F-63000 Clermont-Ferrand, France

J. Noël (✉)
Université Côte d'Azur, IPMC, UMR 7275 CNRS université
de Nice Sophia Antipolis, 660 route des Lucioles,
F-06560 Valbonne Sophia Antipolis, France
e-mail : jnoel@unice.fr

LabEx ICST (Ion Channel Science and Therapeutics), IPMC,
F-06560 Valbonne Sophia Antipolis, France

Il existe quatre grandes familles de canaux K^+ chez les mammifères : les canaux voltage-dépendants (K_v), les canaux sensibles au calcium intracellulaire (K_{Ca}), les canaux à rectification entrante (K_{ir}) et les canaux à deux domaines pores (K_{2P}) (Fig. 1). Sur la base de propriétés électrophysiologiques, six courants K^+ ont été identifiés dans les neurones sensoriels des ganglions rachidiens (DRG) et trigéminaux [7].

Les canaux K_v

Les canaux K^+ voltage-dépendants, K_v , codés par 40 gènes chez l'humain représentent la plus grande famille de canaux K^+ (à eux seuls à peu près la moitié de ces canaux). Les K_v sont exprimés dans tous le système nerveux central et périphérique, ainsi que dans de nombreux organes. Les sous-unités principales, sous-unités α , ont une structure à six segments transmembranaires et un seul domaine pore, domaine P formant le canal de sélectivité au K^+ (Fig. 1). Le domaine S4 est le senseur du potentiel membranaire, responsable de la dépendance au potentiel de ces canaux. Quatre sous-unités α sont associées en homo ou hétérotétramères pour former un canal fonctionnel. Cet arrangement peut générer une diversité fonctionnelle considérable. Inactifs au potentiel de repos des cellules, les K_v s'ouvrent avec la dépolarisation membranaire produite par l'activité des canaux ioniques excitateurs dépolarisants et participent à la repolarisation de la membrane et l'arrêt du potentiel d'action. La diversité fonctionnelle des canaux K_v se traduit principalement par trois types de courants potassiques ayant des activités complémentaires sur le contrôle de l'excitabilité des neurones. Les courants K^+ à rectification retardée, I_D , sont des courants K^+ à haut seuil d'activation. Ils sont activés par la forte dépolarisation membranaire produite par le potentiel d'action. Toutefois, dotés de cinétiques d'activation et d'inactivation lentes ou retardées, ils participent essentiellement à la phase de repolarisation, ou rectification, du potentiel d'action et à la période réfractaire entre deux potentiels d'action. Ils contrôlent ainsi la fréquence maximale d'activité des neurones. Les courants K^+ transitoires, I_A , sont des courants à bas seuil, activés par de faibles variations du potentiel membranaire proche du potentiel de repos des neurones. Ayant des cinétiques d'activation rapides et transitoires, ils s'activent transitoirement pendant quelques millisecondes pendant la phase initiale de dépolarisation du potentiel d'action et restent inactifs tant que le potentiel de membrane n'est pas repolarisé en dessous -50 mV. Ils participent au contrôle du déclenchement du potentiel d'action. Ils peuvent aussi bloquer la propagation des potentiels d'action dans les collatérales des axones lorsque celles-ci sont fortement polarisées [8]. Les courants K^+ de type M, I_M , ont été identifiés dans le système nerveux sympathique par leur inactivation consécu-

tive à la stimulation des récepteurs muscariniques [9]. Il est maintenant avéré qu'ils peuvent être régulés par de nombreux neuromédiateurs et seconds messagers intracellulaires [10-12]. I_M est un courant lent et soutenu, non inactivant, qui maintient le potentiel de membrane proche du potentiel de repos, -65 mV. Il exerce un contrôle tonique et puissant sur la décharge des potentiels d'action. Son inactivation par les récepteurs muscariniques entraîne une hyperexcitabilité cellulaire.

Les trois types de courants K_v sont portés par quatre familles de sous-unités α la famille des Shakers, les KCNQ ou K_v7 , les Ether-a-gog ou Eag et les Modifier-Silencer. La famille des canaux K^+ de type Shakers comprend les canaux $K_v1.x$ (1.2 à 1.8) ou Shaker, les $K_v2.x$ (2.1 et 2.2) ou Sha, les $K_v3.x$ (3.1 à 3.4) ou Shaw et les $K_v4.x$ (4.1 à 4.3) ou Shal. Les canaux de cette famille sont responsables des courants à rectification retardée I_D et des courants transitoires I_A . Les courants I_A sont portés par les sous-unités $Kv1.4$, 3.4, 4.1 et 2 et 4.3. Les KCNQ ou $K_v7.x$ (7.1 à 7.5) sont les principaux canaux porteurs des courants de type I_M [13]. Les canaux de la famille des Eag sont eux aussi répartis en trois sous-familles, les Eag ou $K_v10.x$ (1 et 2), les Erg ou $K_v11.x$ (1 à 3) et les Elk ou $K_v12.x$ (1 à 3). Présentant une activation lente et une faible inactivation, ces canaux portent des courants de type I_D . Enfin, la famille des Modifiers-Silencers, K_vS , elle-même composée de quatre sous-familles $Kv5.1$, $Kv6.x$ (1 à 6), $Kv8.x$ (1 et 2) et $Kv9.x$ (1 à 9), ne semble pas capable de former des canaux fonctionnels susceptibles de produire des courants K^+ lorsque les homomères sont étudiés dans des systèmes d'expression hétérologues [14]. Ils sont cependant capables de former des hétéromères avec les canaux $K_v2.1$ pour en moduler l'activité et la localisation cellulaire [15].

Les sous-unités $K_v1.1$ et 1.2 sont exprimées dans les neurones de DRG. $K_v1.1$, probablement associé à $K_v1.2$, est le canal porteur du courant K^+ mecanoactivé IK_{mech} [16,17]. Le courant IK_{mech} contrôle l'activité des neurones sensoriels et des fibres C nociceptives mécanosensibles en réponse à des stimulations mécaniques et son activité réduit la douleur mécanique et la mécanoperception [17]. Dans les neurones trigéminaux sensibles au froid, $K_v1.1$ s'oppose à l'activité des récepteurs TRPM8, senseur du froid, et régule les seuils de sensibilité de ces neurones [18]. De même, la perte de fonction ou la réduction du niveau d'expression de $K_v1.1$ par un ARN antisens non codant régulateur endogène dans les neurones de DRG lésés contribue à la douleur neuropathique [19,20]. Les sous-unités K_v2 sont fortement exprimées dans les neurones de DRG myélinisés et non myélinisés dans lesquels elles sont fréquemment associées aux sous-unités K_vS silencieuses ($K_v6.1$, $K_v8.1$, $K_v9.1$ à 3). Les K_v2 portent environ 60 % du courant I_D dans les neurones des DRG [21]. La diminution de l'expression des K_v2 après une lésion d'un nerf périphérique de même que l'inhibition