



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Revue générale

La communication intercellulaire par l'intermédiaire des jonctions gap : un nouveau mécanisme dans la physiopathologie de la migraine avec aura. Applications thérapeutiques

Gap junctional intercellular communication: A new mechanism in pathophysiology of migraine with aura. Therapeutic applications

D. Sarrouilhe ^{a,*}, C. Dejean ^b

^a Institut de physiologie et de biologie cellulaire, FRE CNRS 3511, université de Poitiers, 40, avenue du Recteur-Pineau, 86022 Poitiers cedex, France

^b Service de pharmacie, Pavillon Janet, centre hospitalier Henri-Laborit, 370, avenue Jacques-Cœur, 86021 Poitiers cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Reçu le 19 mars 2012
 Accepté le 12 avril 2012

Mots clés :
 Aura
 Connexine
 Dépression corticale propagée
 Junction gap
 Tonabersat
 Trigéminovasculaire

Keywords:
 Aura
 Connexin
 Cortical spreading depression
 Gap junction
 Tonabersat
 Trigeminovascular

RÉSUMÉ

La migraine est un type de céphalée primaire à la fois fréquent, périodique et invalidant, touchant jusqu'à 20 % de la population. Environ un tiers des patients migraineux ont des crises avec aura, une perturbation neurologique focale se manifestant par des symptômes visuels, sensitifs ou moteurs. La dépression corticale propagée, une vague d'activité électrique se déplaçant au travers du cortex cérébral par l'intermédiaire des jonctions gap entre neurones et cellules gliales, serait impliquée dans le déclenchement de l'aura. De plus, la dépression corticale propagée active dans le néocortex les afférences trigéminales périsvasculaires, ce qui par des réflexes centraux et périphériques entraîne une inflammation méningée générant la céphalée. Le tonabersat, un nouveau benzopyrane, a été sélectionné pour des essais cliniques sur ses activités inhibitrices de la dépression corticale propagée et de l'inflammation neurogène en utilisant des modèles animaux de migraine. De plus, le tonabersat inhibe les jonctions gap entre les neurones et les cellules gliales du ganglion trigéminal, suggérant que ce composé pourrait prévenir la sensibilisation périphérique au sein du ganglion. En phase clinique, le tonabersat a montré un effet préventif sur les crises de migraine avec aura mais aucune efficacité sur les crises sans aura ainsi que dans le traitement immédiat de la crise de migraine. En conclusion, la communication intercellulaire par jonction gap entre neurone et cellule gliale semble impliquée dans la physiopathologie de la migraine avec aura et apparaît comme une prometteuse nouvelle cible thérapeutique pour le traitement prophylactique des patients présentant des crises chroniques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Migraine is a common, recurrent and disabling primary headache disorder, which affects up to 20% of the population. About a third of patients with migraine have attacks with aura, a focal neurological disturbance that manifests itself as visual, sensitive or motor symptoms. Cortical spreading depression, a wave of electrical activity that moves across the cerebral cortex through neuronal-glia cell gap junctions, would be involved in the triggering of migraine aura. Moreover, cortical spreading depression activates perivascular trigeminal afferents in the neocortex, that through central and peripheral reflex, cause inflammatory reaction in the meninges to generate the headache. Tonabersat, a novel benzopyran compound, was selected for clinical trial on the basis of its inhibitory activity on cortical spreading depression and neurogenic inflammation in animal models of migraine. Moreover, tonabersat inhibited trigeminal ganglion neuronal-glia cell gap junctions, suggesting that this compound could prevent peripheral sensitization within the ganglion. In clinical trial, tonabersat showed a preventive effect on attacks of migraine with aura but had no efficacy on non-aura attacks and in the acute treatment of migraine. In conclusion, neuronal-glia cell gap junctional intercellular communication seems to be

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Denis.Sarrouilhe@univ-poitiers.fr (D. Sarrouilhe).

involved in the pathophysiology of migraine with aura and is emerging as a new promising therapeutic target for prophylactic treatment of patients with chronic attacks.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La migraine est une affection invalidante et chronique, touchant d'après des estimations entre 10 et 20 % de la population générale [1]. Chez les adultes, les femmes sont trois fois plus souvent concernées par cette maladie que les hommes, le profil type du patient étant une femme d'âge compris entre 20 et 50 ans. La sévérité des crises (intensité, fréquence, durée) représente un handicap important pour certains patients, altérant leur qualité de vie. Le coût socioéconomique de cette maladie est élevé, de l'ordre du milliard d'euros par an en France. La migraine se manifeste par des céphalées récurrentes et douloureuses qui peuvent être précédées et accompagnées par diverses manifestations visuelles, sensitives ou digestives. Des critères diagnostiques ont été définis par la Société internationale des céphalées (IHS) permettant de séparer avec précision les deux formes cliniques principales de migraine, la migraine commune, la plus fréquente, de la migraine avec aura, représentant environ un tiers des cas. L'aura est un ensemble complexe de manifestations neurologiques transitoires précédant certaines crises migraineuses. Ces signes sont le plus souvent ophtalmiques, avec des modifications ou des pertes du champ visuel, mais peuvent aussi être somatosensitifs au niveau d'un hémicorps, comme des engourdissements ou des picotements et plus rarement les patients peuvent présenter des troubles du langage. D'autres formes beaucoup moins fréquentes de migraine peuvent en être distinguées, comme la migraine hémiplésique familiale [2].

Récemment, une implication des jonctions gap dans la physiopathologie de la migraine avec aura a été proposée. Après des essais précliniques encourageants, le (-)-*cis*-6-acetyl-4*S*-(3-chloro-4-fluoro-benzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[b]pyrane-3*S*-ol (SB-220453, tonabersat) a été développé en phase clinique comme antimigraineux. Ce composé pouvait inhiber sur des modèles animaux la dépression corticale propagée (CSD) qui est proposée comme étant à la base de l'aura et aussi des céphalées migraineuses. La cible du tonabersat s'est révélée être les jonctions communicantes entre neurones et cellules gliales ; ces dernières permettent au niveau cortical la propagation de la CSD mais également la sensibilisation périphérique au niveau du ganglion trigéminal, à la base d'une sensibilisation centrale pouvant entretenir la douleur. Lors des essais en phase clinique, le tonabersat s'est montré actif comme agent préventif de la migraine avec aura mais pas de la migraine sans aura.

Cette revue se propose de faire une mise au point sur l'avancée des connaissances sur ce sujet, en montrant comment les jonctions communicantes sont devenues des cibles potentielles du traitement préventif de la migraine avec aura.

2. Les jonctions communicantes dans le système nerveux

Les jonctions communicantes ou jonctions « gap » sont constituées par l'agrégation de canaux reliant directement le cytoplasme de deux cellules adjacentes et permettant l'échange de molécules hydrophiles dont la masse moléculaire n'excède pas 1 kDa, comme des ions, des seconds messagers (AMPc, IP₃), divers métabolites, acides aminés, sucres, siARN. Il s'agit d'un mode de communication retrouvé dans la plupart des tissus à l'exception du tissu musculaire squelettique adulte, de certaines cellules sanguines circulantes, des spermatozoïdes mûres et de certains neurones. Au niveau des jonctions communicantes, l'espace entre les cellules (gap) est réduit à 2–3 nm. Les canaux jonctionnels transmembranaires reliant les cytosols de cellules adjacentes, sont

constitués par l'accolement dans l'espace extracellulaire de deux hémicanaux (connexons), chacun étant présent dans les membranes respectives des cellules en contact. Chaque connexon est composé de six sous-unités protéiques, les connexines (Cx), organisées autour d'un pore central aqueux de 1 à 1,5 nm de diamètre. À ce jour 21 gènes de Cxs ont été identifiés dans l'espèce humaine, codant pour des protéines avec des masses moléculaires variant entre 25 et 62 kDa [3]. Les Cxs présentent une topologie commune avec quatre segments transmembranaires sous forme d'hélices alpha, reliés par une boucle cytoplasmique et deux boucles extracellulaires ; les parties N- et C-terminales étant cytoplasmiques. Les extrémités C-terminales sont très variables en taille et séquence et présentent pour la plupart des Cxs des sites potentiels de phosphorylation par des protéine-kinases et des sites d'interaction avec des protéines partenaires [4]. Des équivalents fonctionnels des Cxs, les innexines (Inx), sont exprimés chez les vertébrés. De plus, des gènes homologues aux Inxs, codant pour les pannexines (Panx), ont été identifiés chez les mammifères ; leur capacité à former des canaux jonctionnels *in vivo* n'a pas encore été clairement montrée. La communication jonctionnelle est impliquée dans des processus fondamentaux comme la propagation du potentiel d'action, la synchronisation des activités électriques entre certains neurones. De nombreux facteurs sont connus comme pouvant moduler la communication jonctionnelle : les ions Ca²⁺ intracellulaires, le pH intracellulaire, des substances lipophiles (alcools, acides gras insaturés, dérivés stéroïdiens, ...), le potentiel transjonctionnel, des hormones, facteurs de croissance, cytokines, neurotransmetteurs [5,6].

Onze Cxs différentes coexistent dans le système nerveux central, formant des canaux jonctionnels présentant une grande complexité dans leurs compositions et propriétés, dont la signification biologique est encore imparfaitement connue [7]. Ces canaux jonctionnels sont abondants entre les astrocytes, sont moins souvent observés entre les oligodendrocytes et les astrocytes ou entre certains neurones (fonction de synapse électrique) et beaucoup plus rarement entre les oligodendrocytes ou entre les neurones et les cellules gliales [8]. Certaines Cxs et la Panx1 peuvent former des hémicanaux hors des jonctions communicantes dans les cellules nerveuses ; leurs rôles dans la physiologie et la physiopathologie du système nerveux restent à déterminer [9]. Au cours de ces dernières années, des études concluantes ont montré un lien entre des mutations des gènes codant pour certaines Cxs, les pertes de fonction des canaux jonctionnels en découlant, des neuropathies centrales (maladie de Pelizaeus-Merzbacher-like de type 1 et Cx47 ; dysplasie oculodentodigitale et Cx43) et périphériques humaines (maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1 et Cx32) [10]. Des variations d'expression des Cxs et du couplage intercellulaire ont été rapportées dans un certain nombre de lésions et de dysfonctions cérébrales comme l'inflammation, l'épilepsie et les maladies neurodégénératives [11]. Les jonctions gap sont ainsi progressivement apparues comme des cibles thérapeutiques potentielles pour traiter un certain nombre de pathologies [12].

3. La migraine avec aura

3.1. Physiopathologie

Des progrès importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la migraine ont été réalisés ces

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136091>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136091>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)