

Nous pouvons également traiter le processus en sens inverse. En utilisant le microscope du mouvement pour mettre en évidence les minuscules vibrations d'objets tels qu'un paquet de chips ou les feuilles d'une plante, nous avons, avec Wadhwa et Abe Davis du MIT et Gautham Mysore d'Adobe Research, reconstitué le type de bruit qui les secouait (par exemple la voix d'une personne dans la pièce). Si l'on appliquait cette méthode à une grosse turbine industrielle, par exemple, ou à la rampe de béton d'un terminus de bus, cela pourrait être un moyen d'identifier les sources de vibrations susceptibles de fragiliser la structure.

Dans l'écoulement d'un fluide, le microscope détecterait des phénomènes de turbulence. Autour de véhicules, qu'il s'agisse d'automobiles, d'avions ou de sous-marins, de telles turbulences ont un effet fortement négatif sur la vitesse de la machine. On ne peut pas discerner ces ondes sur des vidéos non traitées, mais quand on amplifie certaines fréquences de mouvement avec notre dispositif, les signes d'instabilité des ondes

se manifestent clairement pour l'observateur. Nous n'en sommes qu'aux prémices du microscope du mouvement, mais déjà les idées d'application sont nombreuses.

Parce que le logiciel est rapide et capable de traiter instantanément une vidéo pour révéler un phénomène invisible, on peut avoir l'impression de mettre des lunettes magiques ou d'être soudain doué d'une vision surhumaine. Mais ce n'est pas de la magie, ni le rêve d'un créateur de bandes dessinées. Cette technique est le résultat de recherches élémentaires en traitement vidéo et en représentation mathématique des images. Les chercheurs l'ont déjà exploitée pour mettre en évidence des phénomènes qu'ils n'avaient jamais pu voir de leurs propres yeux. Elle pourrait, comme les premiers microscopes optiques d'il y a trois ou quatre siècles, nous aider à identifier des risques pour la santé ou la sécurité. Pour l'instant, elle nous donne l'impression d'être des explorateurs, émerveillés de découvrir tout un monde de mouvements autour de nous, cachés sous nos yeux. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

N. Wadhwa *et al.*, **Phase-based video motion processing**, *ACM Transactions on Graphics*, vol. 32, n° 4, article n° 80, 2013. Vidéo à voir : <http://people.csail.mit.edu/nwadhwa/phase-video/>

Hao-Yu Wu *et al.*, **Eulerian video magnification for revealing subtle changes in the world**, *ACM Transactions on Graphics*, vol. 31(4), article n° 65, 2012 (<http://people.csail.mit.edu/mrub/papers/vidmag.pdf>).

LES {Partagez les savoirs} RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

Au Jardin des Plantes

Détails sur mnhn.fr, rubrique : "Les rendez-vous du Muséum"



UN CHERCHEUR / UN LIVRE

Lundi 15 février - 18h
Guide des Hémiptères de France, Éditions Delachaux / Muséum, 2015
Avec R. Garrouste, entomologiste et écologue, Muséum

CONFÉRENCES / DÉBATS

La Nature nous parle : la sonothèque du Muséum

Lundi 22 février - 18h
Les grillons : complexité d'un système de communication simple
Avec T. Tobillard, maître de conférences, Muséum et L. Desutter, chargée de conservation, Muséum

Lundi 29 février - 18h
Symphonie sous-marine
Avec L. Di Lorio, bio-acousticienne, chaire CHORUS, Fondation Grenoble INP et É. Parmentier, professeur, Laboratoire de Morphologie fonctionnelle et Évolutive, Institut de Chimie de Liège

Autour de l'exposition *Sur la piste des grands singes*

UNE EXPO / DES DÉBATS

Lundi 8 février - 18h
Les grands singes : question de santé !
Animé par M.-O. Monchicourt, journaliste et avec A. Epelboin, médecin anthropologue, Muséum ; S. Masi, primatologue, Muséum et V. Narat, vétérinaire, Muséum

MÉTIER DU MUSÉUM

Dimanche 28 février - 15h
Taxidermiste des orangs-outans de l'exposition
Avec C. Voisin

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution — 36 rue Geoffroy St-Hilaire, Paris 5^e



Combattre la douleur chronique

Stephani Sutherland

Brûlures, élancements, douleurs sourdes... Quelle que soit sa forme, la douleur chronique défie les traitements. Mais de nouvelles découvertes sur ses causes ouvrent des pistes inédites pour enfin la juguler.

« **S**urtout va chez l'épicier, pas au Burger King », précise Jama Bond à son mari parti lui chercher des glaçons par une nuit de 2012, « leurs glaçons fondent trop vite ». Jama Bond, alors âgée de 38 ans et enceinte de presque neuf mois, a les pieds rouges, gonflés et douloureux. Pour calmer la douleur sans léser sa peau, elle enveloppe ses pieds de sacs-poubelles et les immerge dans de l'eau glacée. Quelques mois plus tôt, Jama Bond était une jeune femme en bonne santé, employée de bureau dans une société d'installation de panneaux solaires, menant une vie normale à Santa Rosa, en Californie. Mais depuis, se doucher est devenu pour elle une torture.

Jama Bond souffre d'une maladie nommée érythromélgie (du grec signifiant « douleur des membres rouges »), caractérisée par une forte sensation de brûlure aux mains ou aux pieds, lesquels deviennent extrêmement sensibles, même à une faible chaleur ou à une légère pression. Dans la plupart des cas, comme pour Jama Bond, la maladie survient sans raison (elle n'a pas de lien avec la

L'ESSENTIEL

- Les douleurs chroniques touchent plus de 20 % de la population mondiale.
- Les opiacés et les autres médicaments disponibles ne sont pas toujours efficaces pour soulager les personnes atteintes et présentent parfois des risques importants.
- Toutefois, les recherches sur les voies de signalisation spécifiques de la douleur ont révélé de nouvelles cibles prometteuses.
- Des substances extraites du venin d'animaux figurent parmi celles testées en tant qu'analgésiques.

© Sergey Nivens / Shutterstock.com

grossesse). L'érythromélgie est une maladie rare qui ne touche que treize personnes environ sur un million, mais la douleur chronique sous ses innombrables formes est fréquente et a souvent des origines mystérieuses.

On estime que cent millions de personnes aux États-Unis souffrent de douleurs chroniques, le plus souvent sous la forme de douleurs dorsales, de maux de tête ou d'arthrite. Au total, ces douleurs touchent plus d'Américains que le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaires réunis et coûtent plus cher : 635 milliards de dollars par an en soins médicaux et journées de travail perdues, d'après une analyse de 2012. La situation n'est pas meilleure en Europe (*voir les chiffres page 56*). Le coût en souffrance est incalculable. Les personnes atteintes de douleurs chroniques ont un risque plus élevé d'invalidité, de dépression, de troubles de l'humeur et du sommeil, de dépendance aux drogues ou à l'alcool et de suicide.

La douleur a une utilité : elle constitue un système d'alarme intégré contre les



DANS UNE FORME DE DOULEUR CHRONIQUE, les pieds ou les mains sont comme brûlés et deviennent horriblement sensibles à la moindre chaleur et au plus léger effleurement.

■ L'AUTEUR



Stephani SUTHERLAND est docteur en neurosciences et journaliste scientifique en Californie du Sud.

atteintes corporelles, nous contraignant à retirer la main d'une cuisinière chaude avant la brûlure ou à arrêter de marcher sur une jambe fracturée. Parfois cependant, elle persiste longtemps après que l'alerte a disparu. En général, les douleurs chroniques se divisent en deux catégories : les douleurs inflammatoires, telles celles causées par l'arthrose, et les douleurs neuropathiques, qui résultent souvent d'une lésion nerveuse due à une blessure, une maladie ou une autre atteinte.

Les opiacés, inadéquats contre les neuropathies

La douleur chronique est connue pour être difficile à traiter et le type neuropathique représente un défi particulier, notamment parce que les médicaments anti-inflammatoires courants, tels l'ibuprofène et le naproxène, sont peu efficaces contre lui. La morphine et d'autres opiacés constituent le traitement de référence contre la douleur intense de courte durée, mais ils ont des effets secondaires allant de la constipation et la somnolence à, s'ils sont fortement dosés, un arrêt respiratoire engageant le pronostic vital. Les personnes qui les utilisent sur des périodes prolongées développent peu à peu une accoutumance à ces médicaments : des doses de plus en plus élevées leur sont nécessaires, ce qui augmente les risques associés à leur prise.

L'addiction et l'abus constituent un autre problème grave des opiacés : aux États-Unis, les décès dus à une dose excessive de ces médicaments sont plus nombreux que ceux liés à des overdoses d'héroïne. D'autres molécules utilisées, prescrites à l'origine pour traiter les crises d'épilepsie et la dépression, ont aussi leurs limites.

La recherche de médicaments plus sûrs et plus efficaces a longtemps stagné, mais un changement s'opère depuis quelques années. De récentes découvertes sur les voies de signalisation de la douleur ont ouvert plusieurs perspectives prometteuses pour le développement de médicaments.

La douleur résulte d'un échange rapide de signaux entre des terminaisons nerveuses et le cerveau. Tout commence avec un stimulus que détectent des cellules nerveuses spécialisées – des nocicepteurs – dont les terminaisons sont

réparties sur toutes les surfaces, internes et externes, de l'organisme. Les stimuli susceptibles d'endommager le corps (très haute ou très basse température, force mécanique, produit chimique dangereux) activent ces terminaisons nerveuses, qui envoient alors des signaux vers les corps cellulaires des nocicepteurs, localisés dans des structures situées juste à côté de la moelle épinière, les ganglions rachidiens de la racine dorsale. De là, les nocicepteurs relayent l'alerte à des neurones de la moelle épinière. Ces derniers déclenchent à leur tour le vaste réseau cérébral traitant la douleur, y compris des zones intervenant dans la pensée et l'émotion (ce qui explique pourquoi les placebos et les distractions calment parfois la douleur).

Comme tous les signaux nerveux, les messages de douleur se propagent rapidement d'une extrémité d'un neurone à l'autre par le biais d'une impulsion électrique nommée potentiel d'action, créée par un flux d'ions (des atomes de sodium et de potassium portant des charges électriques) à travers une membrane cellulaire. Ces ions traversent de minuscules pores de la membrane – des canaux ioniques – constitués de protéines qui changent de forme pour adopter une configuration ouverte ou fermée (voir l'encadré page ci-contre).

Une course de relais

Aux terminaisons des nocicepteurs, des canaux ioniques spécialisés détectent les menaces potentielles, telles que la chaleur ou des composés chimiques qui se répandent à partir de cellules voisines endommagées. Lorsque ces canaux s'ouvrent, des ions positifs inondent la cellule, modifiant légèrement le potentiel de la membrane. Cette modification active l'ouverture d'autres canaux ioniques sensibles à certains potentiels.

Lorsqu'un nombre suffisant de ces canaux ioniques, dits tensiodépendants, s'ouvrent, le flux d'ions qui en résulte crée un potentiel d'action qui se propage rapidement le long du neurone, un peu comme l'ondulation qui parcourt la foule lors d'une ola dans un stade. Le potentiel d'action culmine avec la libération d'un neurotransmetteur dans la moelle épinière, un message chimique qui transmet l'information à un neurone voisin.

Quelques chiffres

2 à 50 % de la population mondiale sont atteints de douleur chronique selon les études.

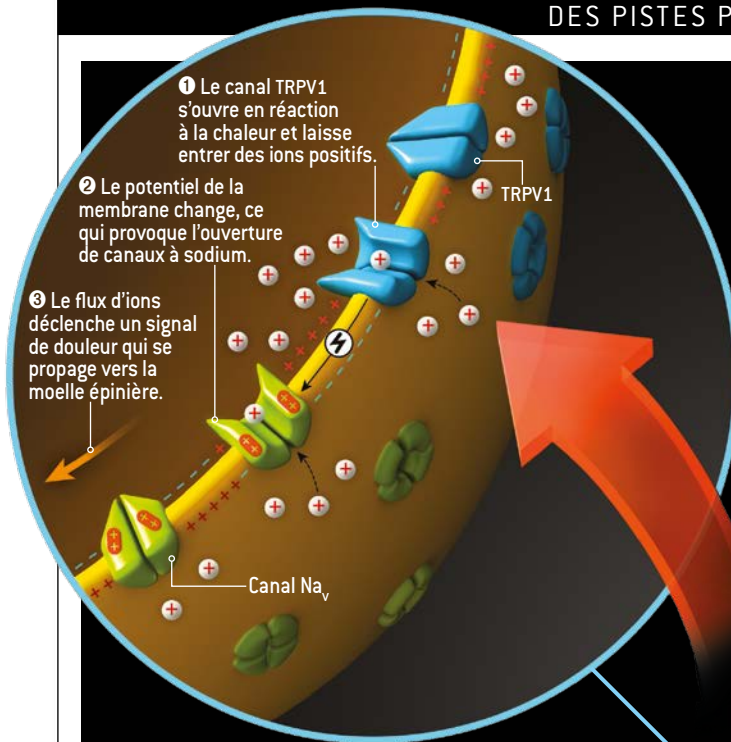
19 % des Européens souffrent de douleurs chroniques moyennes à sévères, au point que leur vie sociale et professionnelle en est perturbée.

Un tiers des Européens atteints de douleurs chroniques ne sont pas traités.

40 % des Européens souffrant de douleurs chroniques n'ont pas une prise en charge adéquate de leur douleur.

Près d'un tiers des Français expriment une douleur quotidienne depuis trois mois, selon un rapport de la Haute autorité de santé paru en 2009.

Les signaux de douleur produits par la chaleur ou d'autres stimuli se propagent à partir des terminaisons nerveuses de la peau ou d'autres sites vers des structures proches de la moelle épinière – les ganglions rachidiens de la racine dorsale –, puis dans la moelle épinière et le cerveau. Toutefois, il arrive que des mutations génétiques ou des lésions des nerfs modifient le comportement de molécules clés sur ce trajet, notamment de canaux ioniques, de telle manière que la douleur devient chronique. Les neurobiologistes ciblent ces molécules critiques de diverses façons dans l'espoir de calmer la douleur.

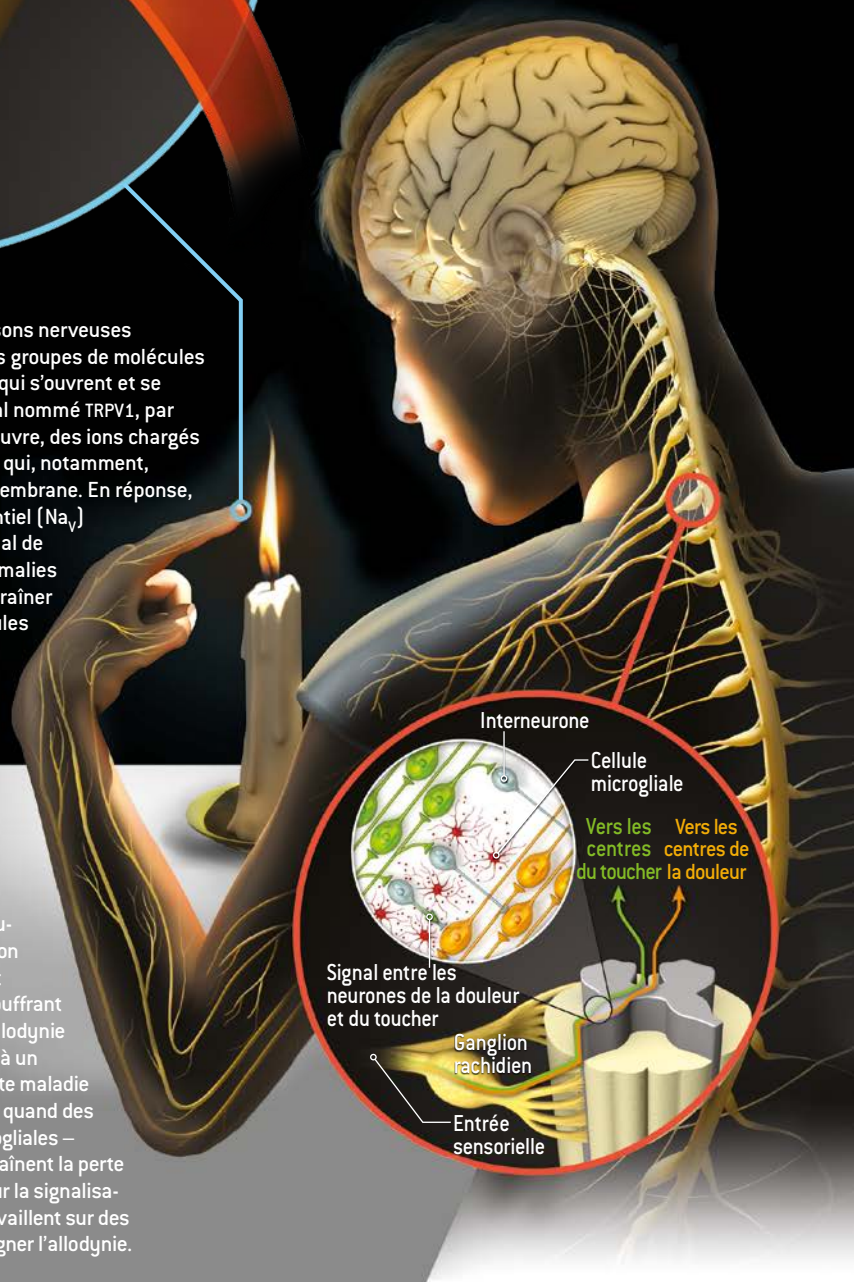


DES CANAUX HYPERACTIFS

Ancrés dans la membrane des terminaisons nerveuses qui détectent les stimuli douloureux, des groupes de molécules forment des « canaux ioniques », pores qui s'ouvrent et se ferment en réaction aux stimuli. Un canal nommé TRPV1, par exemple, détecte la chaleur. Lorsqu'il s'ouvre, des ions chargés positivement affluent vers l'intérieur, ce qui, notamment, augmente le potentiel électrique de la membrane. En réponse, des canaux à sodium sensibles au potentiel (Na_v) s'ouvrent et provoquent l'envoi d'un signal de douleur vers la moelle épinière. Des anomalies sur les canaux Na_v ou TRPV1 peuvent entraîner une signalisation excessive. Des molécules en cours d'étude visent à diminuer l'activité de ces canaux afin d'annuler le surplus de signalisation.

DES CONNEXIONS CROISÉES

Certains nerfs qui détectent les signaux sensoriels sont spécialisés dans la transmission de la douleur ; d'autres convoient la sensation du toucher. Des cellules de la moelle épinière, les interneurons (en bleu), régulent la communication entre ces deux voies. Cette régulation est souvent perturbée chez les personnes souffrant de douleur chronique, qui ont alors une allodynie – la perception d'une douleur en réponse à un stimulus anodin, tel un léger contact. Cette maladie peut survenir après une lésion nerveuse, quand des cellules immunitaires – les cellules microgliales – émettent des signaux chimiques qui entraînent la perte d'une molécule neuronale essentielle pour la signalisation, la protéine KCC2. Des chercheurs travaillent sur des moyens de réparer ce court-circuit et soigner l'allodynie.



Pourquoi moi ?

Prenons dix personnes souffrant de la même blessure au dos après un accident de voiture : chez trois d'entre elles, la blessure se muera en douleur chronique. De même, sur dix personnes diabétiques, la moitié environ développeront une lésion nerveuse – ou neuropathie –, mais la lésion ne provoquera une douleur continue que chez trois d'entre elles.

Quels facteurs rendent certaines personnes plus sensibles à la douleur chronique que d'autres ? La question n'est pas encore entièrement résolue, mais la recherche pointe trois influences principales qui semblent agir de conserve.

La première influence est notre constitution physique. Les gènes contribuent à déterminer

la sensibilité et la tolérance d'un individu vis-à-vis de la douleur et certains font pencher la balance vers une sensibilité inhabituelle à la douleur chronique. L'un des facteurs génétiques les plus influents est le sexe : les femmes ont une probabilité plus élevée que les hommes de développer une douleur chronique au cours de leur vie.

Nos expériences influent aussi sur notre vulnérabilité à la douleur chronique. Le stress, les traumatismes et les abus, tant physiques qu'émotionnels, peuvent augmenter le risque qu'une douleur chronique s'installe. Des études suggèrent que ces expériences pourraient provoquer des modifications de longue durée de l'activité des gènes, allumant ou éteignant certains d'entre eux de telle façon que les voies de transmission de la douleur en seraient perturbées. De plus, le risque de douleur chronique augmente avec l'âge, pas seulement à cause de l'usure,

mais probablement aussi parce que la capacité de l'organisme à réparer les blessures (y compris les lésions nerveuses) diminue quand nous vieillissons.

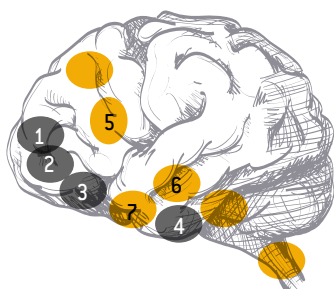
Enfin, notre personnalité joue aussi. Certains traits de caractère biaisent le risque. Les pessimistes, les inquiets et les catastrophistes ont plus de risque de souffrir. Les circuits cérébraux intervenant dans la motivation et la récompense semblent également influencer sur la sensibilité à la douleur.

– S. S.

F. Denk et al., *Nature Neuroscience*, vol. 17, pp. 192-200, 2014

La douleur dans le cerveau

Plusieurs régions du cerveau pourraient être impliquées dans la vulnérabilité à la douleur. En particulier, des différences de structure, de connexion et de fonction ont été observées dans les régions du circuit de la récompense (*en gris*) – dont le cortex préfrontal médian (1) et ventrolatéral (2), le noyau accubens (3) et l'hippocampe (4) – et dans les régions qui modulent les voies descendantes de la douleur, du cerveau à la corne dorsale de la moelle épinière (*en jaune*) – dont le cortex cingulaire antérieur (5), l'hypothalamus (6) et l'amygdale (7).



La plupart des connaissances sur la douleur acquises au cours des vingt dernières années concernent les canaux ioniques : comment ils détectent des signaux tels que la chaleur et les lésions tissulaires ; quels canaux sont nécessaires pour signaler la douleur et quels autres, au contraire, viennent en renfort ; quels canaux pourraient être ciblés pour supprimer en toute sécurité des signaux de douleur indésirables.

La piste des canaux à sodium

Depuis longtemps, les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques ont compris que bloquer les canaux à sodium des terminaisons nerveuses calme la douleur : la lidocaïne et la procaine, des anesthésiants locaux de courte durée d'action, verrouillent ces canaux, ce qui supprime non seulement la douleur mais aussi toute sensation à l'endroit où elles ont été appliquées.

Neuf canaux à sodium tensiodépendants ont été découverts chez l'homme et d'autres mammifères, chacun s'ouvrant en réponse à un potentiel légèrement différent. Les bloquer tous aurait des effets dévastateurs, car il existe des canaux à sodium dans tous les neurones et dans d'autres tissus, notamment le cerveau et le cœur ; un blocage sans distinction interférerait

avec les signaux qui commandent les battements cardiaques, la respiration et les mouvements. Depuis des années, les neurobiologistes sont donc en quête d'un graal : des canaux à sodium qui seraient spécifiques aux seules cellules détectant la douleur.

À la fin des années 1990, des chercheurs se sont approchés de cet objectif en découvrant trois canaux à sodium tensiodépendants spécifiques du système nerveux périphérique (par opposition au système nerveux central, constitué de la moelle épinière et du cerveau). Or c'est dans ce système que, en général, les signaux de douleur prennent naissance. Nommés $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ et $Na_v1.9$, les trois canaux sont principalement localisés dans les nocicepteurs et certains autres neurones impliqués dans la sensation (« Na » désigne le sodium, « v » le potentiel, et le nombre indique la position dans la famille des neuf canaux ioniques connus). Lorsque les gènes codant ces trois canaux ont été identifiés, les chercheurs ont pu manipuler l'activité des canaux chez des animaux de laboratoire. Au cours des dix années suivantes, des tests ont confirmé que, du moins chez la souris, l'inactivation des canaux Na_v calme la douleur neuropathique.

En 2000, les canaux Na_v étaient considérés comme des cibles prometteuses pour le développement de médicaments, mais les

sociétés pharmaceutiques avaient besoin de preuves de leur intérêt chez l'homme pour justifier un investissement. De telles données ont été fournies dans quatre articles clés qui ont relié le canal $\text{Na}_v1.7$ à la douleur chez les humains grâce à l'étude de maladies rares. En 2004, une équipe de Beijing a découvert des mutations du gène de $\text{Na}_v1.7$ dans deux familles chinoises atteintes d'une forme héréditaire d'érythromélgie, la maladie que Jama Bond a développée pendant sa grossesse. En 2005, Stephen Waxman et Sulayman Dib-Hajj, à la faculté de médecine de l'université Yale, ont confirmé que ces mutations entraînent une hyperactivité du canal qui pourrait provoquer la douleur.

Peu après, John Wood et ses collègues de l'University College à Londres ont indiqué qu'une autre maladie – le syndrome de douleur extrême paroxystique, qui cause des douleurs dans le rectum, les yeux et les mâchoires – était aussi due à une suractivité d'un canal $\text{Na}_v1.7$ mutant. Enfin, en 2006, Geoff Woods et James Cox, alors à l'université de Cambridge, ont montré que des mutations du gène de $\text{Na}_v1.7$ qui supprimaient sa fonction éliminaient aussi la sensation de douleur, créant une maladie rare et dangereuse, souvent fatale en raison de blessures non ressenties. L'ensemble de ces découvertes a confirmé l'importance du canal $\text{Na}_v1.7$ dans la sensation de la douleur chez l'homme.

Stephen Waxman explore des maladies génétiques rares parce que, selon lui, elles peuvent révéler des voies pathologiques plus courantes. En 2012, avec des chercheurs aux Pays-Bas, il a franchi ce cap en montrant que les canaux Na_v étaient aussi perturbés dans une maladie plus répandue, la polyneuropathie des petites fibres. Cette maladie désigne une lésion de nerfs périphériques transmettant la douleur, souvent dans les mains ou les pieds. Chez près de la moitié des patients atteints de la maladie, une source des lésions est identifiable, tel le diabète, mais chez l'autre moitié, la cause de la douleur reste un mystère. Stephen Waxman et ses collaborateurs ont examiné l'ADN de patients dont on ignorait la cause de la maladie. Chez près de 30 %, 9 % et 3 % d'entre eux, ils ont trouvé des mutations dans les gènes codant respectivement les canaux $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ et $\text{Na}_v1.9$. Enfin,

de façon plus générale encore, le groupe de Stephen Waxman a aussi observé que chez les personnes souffrant de douleurs chroniques dues à des lésions nerveuses, les canaux $\text{Na}_v1.7$ sont plus nombreux dans les nerfs endommagés.

Des analgésiques potentiels testés chez l'homme

Ces résultats étaient suffisants pour que les sociétés pharmaceutiques s'intéressent aux canaux à sodium spécifiques du système nerveux sensoriel. Ainsi, depuis quelques années, Pfizer développe des médicaments visant $\text{Na}_v1.7$ et $\text{Na}_v1.8$. S'il est encore trop tôt pour dire quand un nouvel analgésique sera disponible,

la société en teste plusieurs sur des patients, selon Neil Castle, biologiste à Neusentis, l'unité de recherche sur la douleur et les troubles sensoriels de Pfizer, à Durham, en Caroline du Nord.

Contrairement à des médicaments plus anciens tels que la lidocaïne, ces nouvelles molécules ne visent pas le pore principal du canal, quasi identique d'un type de canal à sodium à un autre. Elles agissent sur une région du canal qui détecte le potentiel membranaire et qui diffère d'un canal à l'autre, ce qui leur confère davantage de spécificité et devrait les rendre plus sûres. En 2013, le groupe de Neil Castle a annoncé la découverte d'un composé chimique qui agit spécifiquement sur cette région du canal $\text{Na}_v1.7$. De telles molécules « sont hautement spécifiques, explique Neil Castle, de sorte qu'elles n'ont pas d'effet sur les fonctions cardiaque ou musculaire » – du moins pas lors des premiers essais.

Entre-temps, une équipe de l'université Duke a ciblé elle aussi cette région du canal $\text{Na}_v1.7$, mais à l'aide d'un anticorps, une molécule produite par le système immunitaire. Selon une étude publiée en 2014, l'anticorps soulage les douleurs tant inflammatoires que neuropathiques chez la souris et apaise les démangeaisons. Des chercheurs qui explorent la capacité de certains composants de venins à agir

Les nouvelles molécules
ciblent une région spécifique du canal mis en cause

Du venin pour atténuer la douleur

Lorsque Glenn King trait des mille-pattes, ce n'est pas pour se nourrir. Biochimiste à l'université du Queensland, en Australie, il récupère leur poison, ce qui n'est pas une mince affaire : « Nous les attachons avec des élastiques, connectons une paire de forceps électriques à leurs pinces, appliquons un courant et ils expulsent le venin. »

Les quelques microlitres de liquide pourraient renfermer les clés d'une nouvelle classe d'analgésiques. Les venins constituent des mines naturelles de molécules engourdissant les nerfs et, avec 400 types différents de venins dans son laboratoire, Glenn King est en première ligne des travaux visant à identifier de telles molécules chez des mille-pattes, araignées, serpents et autres créatures venimeuses.

De grandes sociétés pharmaceutiques se sont efforcées de synthétiser des produits à même de remplacer les analgésiques qui induisent une dépendance, telle la morphine, mais elles ont eu des difficultés pour obtenir des molécules spécifiques des nerfs visés. Les venins, cependant, contiennent naturellement des molécules présentant ce genre de spécificité. Testées sur des animaux de laboratoire, ces molécules engourdissent les nerfs sans endommager le reste de l'organisme.

Les cibles que de nombreux chercheurs visent sont des canaux à sodium tensiodépendants (qui ne s'ouvrent qu'à un certain potentiel électrique), nombreux dans les cellules nerveuses qui détectent la douleur. En particulier, le verrouillage d'un type de canal nommé $\text{Na}_v1.7$ empêche la cellule de transmettre un message de douleur vers d'autres parties du corps (voir l'article de Stephani Sutherland). Or certains composants des

venins ont juste la forme adéquate et l'activité chimique appropriée pour s'accrocher sur la partie du canal qui détecte le potentiel, ce qui ferme le canal.

En 2013, Glenn King a identifié une molécule de venin, m-SLPTX-Ssm6a, qui se révèle l'un des inhibiteurs les plus sélectifs de $\text{Na}_v1.7$. Il l'a découverte dans le venin de la scolopendre chinoise à tête rouge (*Scolopendra subspinipes mutilans*), qui peut atteindre 20 centimètres de long et qui présente une

LA SCOLOPENDRE CHINOISE à tête rouge sécrète un venin dont un composant est capable d'engourdir les nerfs sans être nocif pour le reste de l'organisme.



paire de pinces aussi puissantes que des tenailles (voir la figure). La morsure de l'animal est très douloureuse. Pourtant, la molécule a eu l'effet opposé chez des souris blessées : dans les expériences réalisées, elle a bloqué la douleur mieux que la morphine, et sans effets indésirables sur la pression sanguine, le rythme cardiaque ou la fonction motrice, signe qu'elle n'agissait pas comme un déprimeur du système nerveux central, comme l'aurait fait un opiacé tel que la morphine. L'équipe de Glenn King en a produit une version de

synthèse pour voir si la molécule pouvait être fabriquée en tant que médicament, mais cette version n'a pas fonctionné aussi bien. Glenn King suspecte que la préparation initiale contenait des traces d'un autre composant actif. Il travaille sur de nouveaux prélèvements réalisés sur le mille-pattes et y a depuis détecté plusieurs autres agents actifs, qu'il étudie.

Le venin de serpent est aussi une source d'agents bloquant sélectivement des canaux. Anne Baron, de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (CNRS, université de Nice-Sophia Antipolis), a isolé en 2012 deux

ioniques, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effets secondaires apparents chez des souris ayant reçu des injections de ces substances.

Viser avec précision les cellules nerveuses n'est pas le seul objectif des recherches sur les venins, comme l'explique David Craik, biochimiste à l'université du Queensland. Si des molécules de venin doivent être avalées sous forme de pilules, elles doivent résister à la digestion. En 2004, l'Administration américaine de l'alimentation et du médicament, la FDA, a approuvé un analgésique nommé ziconotide, à base d'une molécule de l'escargot marin venimeux *Conus victoriae*, mais le médicament n'a pas résisté aux conditions régnant dans l'estomac, de sorte qu'il doit être injecté lentement aux patients à l'aide d'une pompe, ce qui est une procédure lourde.

David Craik a commencé à revoir l'ingénierie des analgésiques dérivés des toxines de *Conus victoriae*. Sa stratégie consiste à transformer les molécules – des chaînes d'acides aminés – en anneaux, beaucoup plus stables puisque les enzymes digestives ne peuvent en couper les extrémités. Administré oralement à des rats, un des composés obtenus, le cVc11, s'est révélé cent fois plus puissant que la gabapentine, un traitement courant des douleurs nerveuses. Et cinq autres ont montré une bonne robustesse lors des premières études. Avec des dizaines de milliers d'espèces venimeuses dans le monde, les chercheurs sont convaincus que la découverte de la molécule parfaite n'est qu'une question de temps. « Nous connaissons peut-être 1% des produits présents dans ces venins », estime Anne Baron.

– Mark Peplow
journaliste scientifique à Londres

sur $\text{Na}_v1.7$ ont aussi obtenu des résultats intéressants (voir l'encadré page ci-contre).

Les canaux à sodium ne sont pas les seules cibles visées. Un autre canal ionique, TRPV1, intéresse les chercheurs, car il est principalement présent dans les cellules détectant la douleur. Le canal TRPV1 est un récepteur activé par des molécules de la famille des vanilloïdes (le « V »), telle la capsaïcine, le composé qui rend le piment piquant, et par des températures élevées. Depuis que David Julius et ses collègues de l'université de Californie à San Francisco ont découvert le gène de TRPV1 en 1997, de nombreux scientifiques se sont lancés sur la piste de molécules qui éteindraient les signaux de douleur en verrouillant ce canal. Mais la cible s'est révélée plus compliquée que prévu. Les premiers agents bloquant le canal TRPV1 entraînaient des effets secondaires ingérables, tels qu'une surchauffe corporelle et une insensibilisation à la chaleur. Plus récemment, le canal, qui détecte aussi des acides, des toxines d'araignées et des substances favorisant l'inflammation, s'est révélé un intégrateur complexe de signaux sensoriels. Pour David

Julius, le meilleur médicament serait une molécule qui réduirait l'activité du canal lorsqu'il est hyperactif sans perturber sa capacité de détection de la chaleur.

En décembre 2013, son équipe a publié les premières images en haute résolution de la structure du canal TRPV1 dans différents états. Ces informations devraient aider les chercheurs à bloquer le canal uniquement lorsqu'il prend une forme qui engendre la douleur.

Pourquoi un simple contact devient douloureux

Les travaux sur les canaux ioniques ont aidé à expliquer l'hypersensibilité aux stimuli douloureux. Mais la douleur neuropathique ne se limite pas à ce symptôme. La plupart des personnes souffrant d'une telle pathologie ressentent trois formes de douleurs : une hypersensibilité aux stimuli douloureux, mais aussi une douleur spontanée venant de nulle part et une allodynie, c'est-à-dire la perception douloureuse d'un contact

normalement indolore. Chez Jama Bond, par exemple, l'allodynie a transformé le contact avec l'eau de la douche en torture. Les neurobiologistes s'intéressent aussi à ces autres caractéristiques de la douleur neuropathique. Une autre ligne de recherche a ainsi permis de clarifier comment l'allodynie survient.

En temps normal, les signaux de douleur et les signaux de contact non douloureux empruntent des voies séparées entre les nerfs de la peau et la moelle épinière, puis le cerveau. Toutefois, dans le cas de l'allodynie, les signaux se croisent dans la moelle épinière : des neurones intervenant dans la détection d'un contact activent la voie de la douleur.

Les principaux résultats ont émané de trois sources : des neurobiologistes au Japon et deux groupes au Canada – l'équipe d'Yves De Koninck, de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec et celle de Michael Salter de l'Hôpital pour les enfants malades, à Toronto. Au cours d'études chez l'animal, les neurobiologistes ont montré qu'en réponse à une lésion nerveuse, la microglie – une population de macrophages



LA FORCE DU TOUCHER

Aimer, soigner, communiquer

Savez-vous que vous augmentez vos chances de persuader quelqu'un en touchant son avant-bras? Que les caresses diminuent la douleur et la solitude? Que des scientifiques ont évalué l'impact des massages sur notre peur et notre anxiété? Tout cela grâce à des fibres nerveuses qui relient chaque parcelle de notre peau à notre cerveau. Le toucher pourrait bien être celui de nos cinq sens qui nous connecte le plus directement à nos semblables. Découvrez-en les secrets dans ce numéro pour être plus proche des autres.

Disponible en kiosque
et sur www.cerveauetpsycho.fr

L'action de la morphine sans ses effets indésirables

Les canaux à sodium ne sont pas les seuls canaux ioniques qui pourraient conduire à de nouveaux analgésiques. Le canal à potassium TREK-1, qui joue un rôle important dans l'excitabilité neuronale et dans la physiologie et la physiopathologie de la douleur, est une autre cible intéressante.

Majoritairement produit dans le système nerveux central, il est aussi présent dans le système nerveux périphérique, dans les nerfs nociceptifs (sensibles à la douleur), au niveau des ganglions rachidiens de la racine dorsale. Des mécanismes d'activation (ouverture du canal) et de désactivation (fermeture) très rapides lui permettent de maintenir proche de l'équilibre le potentiel membranaire du neurone, ce qui réduit l'excitabilité du neurone.

TREK-1 est sensible à divers stimuli. Il détecte la chaleur et le froid à des degrés douloureux et est activé par une

augmentation de l'acidité intracellulaire. Il agirait aussi comme capteur de stimuli mécaniques dans certaines fibres nerveuses nociceptives (les fibres C). Enfin, il est impliqué dans la sensibilisation périphérique des nocicepteurs au cours de l'inflammation et son rôle dans la douleur neuropathique a aussi été envisagé.

En 2013, l'équipe d'Alain Eschalié, de l'université d'Auvergne à Clermont-Ferrand, a montré chez la souris que l'action analgésique de la morphine est liée au canal TREK-1 et a décrypté les mécanismes cellulaires qui relient ces deux molécules.

L'activité du canal TREK-1 est inhibée lorsqu'il est phosphorylé, c'est-à-dire habillé d'un groupe phosphate. En se fixant sur son récepteur à la surface des cellules nerveuses, la morphine inhibe une voie enzymatique (la voie de l'adénylate cyclase) qui, en temps normal, conduit entre autres à la phosphorylation de TREK-1. Cela diminue la phosphorylation du canal, ce qui augmente son activité. Le canal s'ouvre et les ions potassium sortent des cellules. Celles-ci deviennent alors hyperpolarisées, c'est-à-dire peu excitable, contribuant à l'effet analgésique de la morphine.

Le canal TREK-1 intervient donc en aval du récepteur de la morphine. Dès lors, son activation directe constitue une piste intéressante pour concevoir des molécules analgésiques qui pourraient produire une action puissante comparable à celle de

la morphine, mais dénuée de ses effets indésirables (constipation, dépression respiratoire, dépendance). En effet, il a été montré que les effets secondaires de la morphine passent par une voie de signalisation indépendante de TREK-1. Il est donc possible de dissocier l'action analgésique et les effets indésirables en agissant directement en aval des récepteurs de la morphine, sur le canal TREK-1.

En 2014, l'équipe d'Alain Eschalié, en association avec des chimistes de Clermont-Ferrand, a identifié des molécules susceptibles d'activer les canaux TREK-1. Ces molécules présentent une activité analgésique sur plusieurs modèles animaux de douleur *in vivo*. Brevetées, elles font l'objet d'un développement en vue d'essais cliniques.

- Bernard Calvino
professeur honoraire
de neurophysiologie, Paris

constituant la principale défense immunitaire du système nerveux – émet un signal. Ce signal commande aux neurones de la moelle épinière de réduire la production d'une protéine, KCC2. Or la protéine KCC2 est un transporteur d'ions. Ancrée dans la membrane des cellules, elle maintient le subtil équilibre des ions chlorure entre l'intérieur et l'extérieur des cellules en transportant des ions chlorure et des ions potassium à travers la membrane.

Dans des conditions normales, de petites cellules nerveuses de la moelle épinière – les interneurons – régulent la communication entre les voies de signalisation des sensations douloureuses et des contacts indolores. Les interneurons empêchent un contact ordinaire d'être douloureux, mais permettent à un massage apaisant de soulager temporairement la douleur. Cependant, lorsque les neurones de la moelle épinière perdent la protéine KCC2, la communication se brouille et un contact léger suffit à déclencher la douleur. Les chercheurs pensent que si la concentration

de KCC2 était rétablie à la surface des neurones, l'émission du signal inapproprié s'arrêterait.

En novembre 2013, Yves De Koninck et ses collègues ont annoncé la découverte d'un composé qui renforce le transport des ions chlorure *via* KCC2. La molécule rétablit l'équilibre des ions chlorure et la fonction électrique dans des neurones de la moelle épinière. De plus, elle atténue les signes de douleur neuropathique chez des rats. Enfin, elle est sans danger et exempte d'effets indésirables chez les animaux, même à fortes doses. Contrairement à d'autres médicaments qui inhibent en masse les canaux ioniques, cet agent pourrait n'agir que sur les cellules présentant un défaut, selon Yves De Koninck. Les cellules portant une protéine KCC2 fonctionnelle continueraient à se comporter normalement et le médicament ne les rendrait pas hyperactives.

Jusqu'ici, les travaux n'ont été menés que chez l'animal, mais certains aspects du transporteur KCC2 en font une cible

intéressante pour des traitements chez l'homme. Les expériences indiquent qu'au lieu de modifier le comportement de KCC2, la molécule d'Yves De Koninck escorte davantage de transporteurs vers la surface de la cellule. Une étape cruciale pour le développement d'analgésiques sûrs et efficaces sera franchie lorsque l'on aura acquis une compréhension plus complète des mécanismes qui contrôlent le trafic des protéines KCC2.

Vers un traitement personnalisé ?

La plupart des chercheurs pensent que la médecine de demain sera personnalisée, c'est-à-dire que les gènes d'un individu et ses sensibilités aux médicaments détermineront quels seront le meilleur traitement et la manière la plus sûre de prévenir les maladies. Concernant la douleur chronique, cet avenir commence à peine à être envisagé. On est encore loin de pouvoir expliquer à chaque patient son problème

spécifique et d'y apporter une solution. Le traitement, même dans les meilleurs centres de prise en charge de la douleur, relève plus du tâtonnement.

Toutefois, les patients porteurs de mutations génétiques rares touchant les canaux Na_v montrent la voie. Par exemple, la plupart des personnes souffrant des sensations de brûlure des membres de l'érythromélgie en raison d'une mutation héréditaire du canal à sodium $\text{Na}_v1.7$ ne sont pas soulagées par la carbamazépine, un antiépileptique parfois utilisé pour traiter la douleur. Mais on a découvert qu'une famille touchée par la maladie porte une mutation particulière sur le gène du canal qui entraîne une bonne réponse au médicament. En étudiant la structure moléculaire et la fonction du canal muté chez cette famille, Stephen Waxman et Sulayman Dib-Hajj ont compris comment la carbamazépine calmait l'hyperactivité du canal muté et ont ensuite pu prédire avec précision que la molécule fonctionnerait aussi pour une autre mutation. Ces résultats sont intéressants, déclare Stephen Waxman, car ils

suggèrent que fonder le traitement d'une personne sur sa constitution génétique n'est pas irréaliste pour les patients atteints d'une érythromélgie héréditaire et pour ceux souffrant de maladies douloureuses plus communes.

Les symptômes de Jama Bond ont subitement disparu juste avant qu'elle mette au monde un petit garçon en bonne santé. Étonnamment, les injections *in utero* de stéroïdes destinées à faciliter la maturation des poumons de l'enfant ont eu un effet bénéfique sur la mère. « Je me suis réveillée au milieu de la nuit et mes pieds ne souffraient pas, ce qui n'était pas arrivé depuis plus de six mois », se rappelle-t-elle. Personne n'a pu expliquer pourquoi. Les symptômes sont réapparus, mais jamais avec la même gravité. « Une station debout prolongée a un effet direct : j'ai mal », explique Jama Bond. « Mais je gère la douleur et ne prends pas de médicaments, ce qui est déjà incroyable. J'aimerais être guérie. » Et les neurobiologistes de la douleur aimeraient soulager les millions de personnes comme elle. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

S. G. Waxman et G. W. Zamponi, **Regulating excitability of peripheral afferents : emerging ion channel targets**, *Nature Neuroscience*, vol. 17, pp. 153-163, 2014.

Comment soulager la douleur, *L'Essentiel Cerveau&Psycho*, n° 17, février-avril 2014.

M. Devilliers *et al.*, **Activation of TREK-1 by morphine results in analgesia without adverse side effects**, *Nature Communications*, 4:2941, doi: 10.1038/ncomms3941, 2013.

D. Fields, **Douleur chronique : les nouveaux coupables**, *Pour la Science*, n° 389, mars 2010.

france
Dans l'interêt de la science

mathieu vidard | **la tête au carré**
14:05-15:00

france
intervenez
franceinter.fr

Les étonnants prédateurs marins du gouf de Capbreton

