

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 traite 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

Avec l'aimable autorisation de Yasunori Koida

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