



Chapitre 2 – Interviews

Interview du Dr M. Milh

Dysfonctionnement des canaux ioniques (canalopathies) et maladie neurologique de l'enfant

Cette interview du neuropédiatre Mathieu Milh vous explique comment certaines épilepsies sont liées à des mutations génétiques dans des canaux ioniques.

Je suis neuropédiatre à l'hôpital de la Timone à Marseille et je suis particulièrement spécialisé dans le suivi des enfants épileptiques, c'est-à-dire des enfants qui ont débuté une maladie épileptique entre la naissance et l'âge de 18 ans.

Question 1. De quelles maladies vos jeunes patients sont-ils le plus souvent atteints ?

On peut faire des grands groupes de pathologies. Le groupe le plus fréquent d'enfants qu'on suit sont des enfants qui ont ce qu'on appelle un trouble du neurodéveloppement, c'est-à-dire qu'ils ont ce qu'on appelle communément un retard psychomoteur. Les parents ont une inquiétude quant à une absence ou un retard dans les acquisitions motrices ou de communication ou de socialisation de leur enfant. Et dans ce cas, ils viennent voir un neuropédiatre pour qu'ensemble, on puisse affirmer le trouble et en faire le diagnostic de la cause. Et puis le deuxième groupe de malades qu'on suit sont des malades porteurs d'une épilepsie puisque l'épilepsie concerne 0,5 % des enfants.

L'épilepsie

C'est une activité cérébrale anormale caractérisée par un excès de synchronisation des réseaux de neurones, qui apparaît de temps en temps (crise d'épilepsie). Le grand public ne connaît souvent que les crises d'épilepsie généralisées où le malade perd conscience et est secoué de tremblements des membres mais il existe d'autres types de crises dites focales, dont les symptômes sont liés au dysfonctionnement d'une zone limitée du cortex cérébral pendant la crise.

Question 2. Est-ce que certaines de ces maladies sont liées à des dysfonctionnements d'origine génétique des canaux ioniques (canalopathies) ?

Les choses sont en train d'évoluer de manière très importante avec les progrès des techniques de la génétique puisque maintenant, quand on soupçonne qu'un trouble du développement ou une épilepsie est d'origine génétique, on peut faire bénéficier les patients d'études génétiques sans a priori. On n'a plus besoin de faire une hypothèse précise, on peut étudier des centaines voire des milliers de gènes à la fois. Ces techniques ont permis de mieux



connaître et d'élargir le champ des canalopathies. Alors bien évidemment, ces canalopathies sont surtout responsables d'épilepsie mais aussi de nombreux autres symptômes, de troubles du développement, de maladies qu'on appelle périodiques qui se traduisent par des symptômes qui ont une certaine durée et puis qui peuvent disparaître et revenir au cours de la vie. On connaît quelques canalopathies monogéniques qui sont responsables d'épilepsie, comme par exemple le syndrome de Dravet, une des premières canalopathies décrites, mais on pense que d'autres formes d'épilepsie, peut-être plus fréquentes, peuvent être associées à des canalopathies qui sont plus difficiles à mettre en évidence puisque ce sont des canalopathies qui sont plutôt liées à des variations de gènes qui peuvent être asymptomatiques chez certains patients et qui peuvent, en association avec d'autres facteurs, donner une épilepsie chez certains autres enfants.

Question 3. Y a-t-il une association directe entre canalopathie et pathologie ?

On connaît par exemple chez l'enfant certaines canalopathies qui sont probablement responsables de l'ensemble de l'épilepsie de l'enfant. C'est le cas du syndrome de Dravet, c'est le cas de certaines épilepsies néonatales. Le syndrome de Dravet est lié à une mutation sur un canal sodique et puis on connaît aussi d'autres canalopathies qui sont liées à des mutations sur des canaux potassiques. Mais même dans ces cas qu'on pourrait considérer comme simples, le lien entre la mutation et l'altération de la fonction du canal et l'épilepsie n'est pas simple. Je vous rappelle que les mutations des canaux sodiques qui sont responsables du syndrome de Dravet sont des mutations qui entraînent plutôt une perte de fonction de ce canal sodique. De manière instinctive, on aurait pu penser l'inverse. On a donc affaire à une épilepsie qui est plutôt liée à une perte de fonction d'un canal qui est censé porter l'excitation neuronale !

Syndrome de Dravet : Épilepsie sévère du nourrisson qui débute avant l'âge de 1 an et s'accompagne dans la majorité des cas d'une mutation du gène (SCN1A) qui code pour la sous-unité alpha du canal Na⁺ sensible au voltage. Le nom Dravet est celui du médecin français Charlotte Dravet qui a décrit la maladie.

Question 4. Le diagnostic d'une canalopathie permet-il de mieux soigner la maladie ?

Certes on peut expliquer aux parents, et à l'enfant, qu'on a pu quelquefois mettre en évidence une mutation qui est responsable de la maladie mais même si on a un peu compris les conséquences de la mutation sur le canal-même, on ne peut pas encore expliquer en quoi cette mutation est responsable de l'ensemble des symptômes. Probablement qu'on altère à la fois le canal mais aussi beaucoup d'autres réseaux, d'autres systèmes cellulaires au sein du cerveau de manière un peu plus indirecte. Donc on se garde bien, lorsqu'on explique au patient, de simplifier les choses en faisant croire que, par exemple en corrigeant les effets délétères de la mutation sur le canal, on pourrait corriger l'ensemble des symptômes présentés par les enfants. L'épilepsie, lorsqu'elle survient sur un cerveau en plein développement, elle est associée à un pronostic réservé en termes de développement cognitif. Les parents et leur enfant, quand il est plus grand, ont beaucoup de questions quant à la cause de cette épilepsie, beaucoup de culpabilité. Donc connaître le gène muté, ça joue



un rôle important dans la prise en charge qu'on peut mettre en place au quotidien pour les enfants. On leur a expliqué la cause, on leur a expliqué le mécanisme de la mutation génétique et souvent, ça leur permet de leur expliquer que ce n'est absolument pas de leur faute, que les mutations génétiques sont inhérentes à l'espèce humaine. Et puis ça permet de proposer un conseil génétique, de rassurer les frères et sœurs (si on peut les rassurer), d'expliquer le mode de transmission, de pouvoir faire une information à la famille.

Bibliographie

- [Dossier de l'Inserm sur l'épilepsie](#)
- [Les canalopathies calciques, Bilan et perspectives](#), Lory P, Bidaud I, Mezghrani A, Monteil A. Med Sci (Paris). 2006 Dec;22(12):1028-31.
- [Les canalopathies de la douleur](#), Rugiero F. Med Sci (Paris). 2010 Dec;26(12):1015-7.
- [Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes](#), Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jan;87(1):37-48. (en anglais)

Interview du Dr M.-F. Martin-Eauclaire

Les toxines tirées des venins, de formidables outils pour étudier les canaux ioniques

Dans cette interview, le Dr Marie-France Martin-Eauclaire montre comment les toxines tirées des venins constituent de formidables outils pour étudier les canaux ioniques.

Bonjour ! Je suis le docteur Marie-France Martin-Eauclaire, directeur de recherche à l'Inserm. J'ai poursuivi toute ma carrière sur l'étude des venins animaux et des toxines animales, en particulier les toxines purifiées des venins de scorpion. Mon travail a toujours consisté dans l'isolation et la caractérisation biochimique et pharmacologique de ces toxines. Les objectifs des laboratoires, c'est soit de sauver des gens en fabriquant des anticorps d'intérêt, soit de faire du drug design (= conception de médicaments) en fabriquant des antagonistes qui vont se fixer à la place de la toxine.

Question 1 : D'où provient la tétrodotoxine ?

Je vais commencer par vous parler de la tétrodotoxine et de ses analogues qui sont extrêmement utilisés par les électrophysiologistes pour bloquer les canaux sodium activés par le voltage. Cette molécule a été la première purifiée. Elle a été purifiée en 1909 par un Japonais. Elle est fabriquée en fait par des algues, du plancton et des bactéries que le poisson assimile et elle se trouve dans les viscères du poisson tétrodon mais aussi dans les poulpes, les crabes et quelques rares amphibiens. Elle est accumulée dans les viscères de l'animal, particulièrement dans le foie et également dans les œufs.



Elle a été isolée par Tahara en 1909, sa structure a été réalisée seulement en 1964 et sa cristallographie en 1970. Nous voyons en haut la structure de la tétrodotoxine. Elle est active par le noyau guanidinium qui est mis à côté, c'est-à-dire par des charges positives qui viennent se fixer sur des amino-acides chargés négativement du canal. Sa synthèse a été réalisée en 1972 et a permis de la rendre disponible pour les électrophysiologistes. Elle leur permet de bloquer les canaux sodium lorsqu'ils veulent étudier d'autres canaux.

Question 2 : Comment agissent la tétrodotoxine et les autres toxines qui ciblent le canal Na⁺ sensible au voltage (Nav) ?

Nous voyons ici le schéma d'un canal sodium, vue transmembranaire, que vous connaissez et une vue qu'on dira « d'avion », au-dessus du canal. C'est un canal qui a été cristallisé récemment, en 2015.

On situe le site de fixation de la tétrodotoxine (TTX) et d'un de ses analogues, la saxitoxine (STX), purifiée aussi à partir des algues, sur le site 1, c'est-à-dire que c'est un bloqueur du canal. La toxine se met dans le pore et vient le bloquer.

Il existe un second type de toxines qui se fixent sur un autre site : le segment S6 du domaine I et du domaine IV. Il s'agit de la batrachotoxine, de batracien, et de la vératridine et de l'aconitine, qui sont tirées de végétaux. Elles provoquent un état activé persistant du canal.

D'autres molécules sont capables d'ouvrir le canal. Il s'agit de toxines animales qui se fixent sur le site 3 et sur le site 4 et qui sont des toxines dites alpha pour les unes et bêta pour les autres. Ici nous avons visualisé des toxines de scorpion mais ce sont des toxines qui peuvent être purifiées aussi d'araignées, de cônes, il y en a même certaines qui viennent de serpents. Ces molécules se fixent respectivement sur le domaine IV du canal, sur un segment qui est entre S3 et S4 qui est le voltage sensor et, par conséquent, les toxines alpha, actives sur le domaine IV, bloquent l'inactivation rapide du canal : elles empêchent le peptide d'inactivation du canal de venir jouer son rôle et elles maintiennent le canal dans un état tout le temps activé.

Pour les toxines bêta, la toxine se fixe dans le domaine II sur le segment S3-S4, autrement dit sur le voltage sensor, et elle maintient le voltage sensor dans une position ouverte et qui sera beaucoup plus sensible à une seconde dépolarisation. Donc elle permet une ouverture du canal à des potentiels d'activation plus négatifs.

Question 3 : Comment identifie-t-on le site de fixation d'une toxine ?

Pour connaître les sites de fixation des toxines, cela a été rendu possible seulement à partir du moment où les canaux ont été clonés. Le clonage du premier canal sodium, ça a été en 1987, le premier canal potassium, en 1990. A partir du moment où on a connu les séquences de nucléotides, on a pu faire le design des canaux. Maintenant, on a les canaux qui sont cristallisés, en tout cas pour le canal potassium Kv1.2, et même nous avons le canal sodium de bactéries. Cela nous permet d'avoir des modèles sur lesquels on peut raisonner. A partir



du moment où les canaux ont été clonés, on a pu se permettre de faire des mutations ponctuelles dans les canaux et de voir à quel moment la toxine ne provoquait plus de réponse pharmacologique sur un canal muté. Cela nous a permis ainsi d'identifier avec précision les sites de fixation des toxines sur les différents canaux.

Bibliographie

- [Incidence mondiale et prise en charge des envenimations ophidiennes et scorpioniques.](#) Chippaux JP. Med Sci (Paris). 2009 Feb;25(2):197-200.
- [Une affaire de pois\(s\)ons.](#) Friedlander G., Med Sci (Paris). 2005 May;21(5):558.