

Les cônes marins, une ressource naturelle d'antalgiques venue du fond des mers : au-delà du ziconotide ?

Cone Snails, a Natural Resource of Analgesics from the Bottom of the Sea: Beyond the Ziconotide?

C. Gieré · S. Dutertre · P. Poisbeau

© Lavoisier SAS 2020

Résumé Les cônes marins sont des animaux remarquables qui ont développé au cours de l'évolution des outils leur permettant de survivre et de se nourrir sous la mer quels que soient le prédateur ou la proie auxquels ils pourraient être confrontés. Leurs venins de prédation et de défense contiennent des centaines de peptides bioactifs dont l' ω -conotoxine ziconotide, première conotoxine thérapeutique utilisée dans le traitement des douleurs chroniques intenses et pharmacorésistantes aux traitements antalgiques recommandés comme la morphine. Cette revue fait le point sur le mode d'action du ziconotide et met en valeur d'autres composés de venins de cônes ayant un potentiel thérapeutique pour traiter les douleurs pathologiques.

Mots clés Conotoxine · Conopeptide · Nociception · Venins de cônes

Abstract Cone snails are remarkable marine animals that have evolved tools to survive and feed under the sea, regardless of the predator or prey they might encounter. Their predatory and defense venoms contain hundreds of bioactive peptides including the ω -conotoxin ziconotide, known as the first therapeutic conotoxin used in the treatment of intense chronic pain, particularly in the case of pharmacoresistance to recommended analgesic treatments such as mor-

phine. This article describes the mode of action of ziconotide and highlights the other cone snail venom compounds with therapeutic potential for treating pathological pain.

Keywords Conotoxin · Conopeptide · Nociception · Cone snail venoms

L'étude des venins de cônes a débuté dans les années 1950–1960 avec les travaux pionniers de Kohn, et Endean et Rutkin [1–3]. La détermination de l'action létale du venin de *Conus geographus* a permis d'identifier les premières conotoxines ayant une action sur la transmission neuromusculaire comme les α - et les ω -conotoxines. C'est dans la famille des ω -conotoxines (environ 30 peptides matures identifiés à ce jour ; source : <http://www.conoserver.org/>) que la première conotoxine antalgique a été identifiée. En effet, les ω -conotoxines ont pour cible principale les canaux calcium voltage dépendants (Ca_v) responsables de l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique [4,5] et, chez les neurones sensoriels de ganglions rachidiens dorsaux, elles inhibent l'influx de calcium présynaptique [6], réduisant la sécrétion de neurotransmetteurs comme le glutamate et la substance P [7]. Le succès de ces recherches a abouti, deux décennies plus tard, à la mise sur le marché du ziconotide (ω -MVIIA, Prialt®) pour soulager les douleurs chroniques réfractaires aux opioïdes [8]. Dans cet article, les propriétés du ziconotide sont rappelées ainsi que celles d'autres conotoxines qui ont démontré un effet antalgique.

Le ziconotide : première conotoxine thérapeutique

Cette ω -MVIIA, issue du venin de *Conus magus*, inhibe sélectivement les Ca_v de type N, et plus particulièrement le sous-type $Ca_v2.2$ exprimé dans les couches superficielles de la moelle épinière qui intègrent la majorité des informations nociceptives [9]. Son mécanisme d'action inhibiteur

C. Gieré · P. Poisbeau (✉)
Institut des neurosciences cellulaires et intégratives
(CNRS UPR 3212), Centre national de la recherche scientifique,
université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France
e-mail : poisbeau@unistra.fr

C. Gieré
École universitaire de recherche interdisciplinaire
sur la douleur (EURIDOL Graduate School of Pain),
université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

S. Dutertre
Institut des biomolécules Max-Mousseron (CNRS UMR 5247),
Centre national de la recherche scientifique,
université de Montpellier, F-34000 Montpellier, France

reposerait sur l'obstruction physique du canal $Ca_v2.2$, empêchant le flux d'ions Ca^{2+} , blocage facilité par la liaison de la conotoxine à l'intérieur du filtre de sélectivité du vestibule [10]. Après injection intrathécale, l'effet analgésique du ziconotide a été caractérisé dans plusieurs modèles animaux de douleurs inflammatoires et neuropathiques [11]. Selon le modèle utilisé, l'effet analgésique du ziconotide est 100 à 1 000 fois supérieur à la morphine [12].

Des études cliniques ont été par la suite conduites sur plus de 2 000 patients. Trois études de phase 3 entre 2004 et 2006, contrôlées contre placebo, ont permis la commercialisation du ziconotide (Prialt® pour « *Primary alternative to morphine* ») pour traiter les douleurs chroniques réfractaires, d'abord aux États-Unis en 2004 (Food and Drug Administration) puis en France [8]. Dans deux d'entre elles, les scores de douleur ont été réduits de 25 à 35 % si l'on tient compte de l'effet placebo [13,14]. Si le traitement au ziconotide ne semble pas provoquer de tolérance et permet de baisser les doses de morphine [15], son indice thérapeutique reste étroit et son utilisation limitée aux cas de douleurs chroniques les plus extrêmes comme les douleurs cancéreuses, neuropathiques et celles induites par le sida [16]. Comparativement à un traitement à court terme et à des doses faibles [17], un traitement prolongé avec élévation des doses peut conduire à l'apparition d'effets adverses bien documentés incluant des troubles sensoriels, moteurs et cognitifs [8,18].

Le ziconotide est l'un des traitements les plus innovants proposés ces dernières années aux patients douloureux chroniques, mais demande une administration intrarachidienne. Cette procédure lourde pour les soignants tout comme les patients pourrait être allégée avec le développement d'un composé passant la barrière hématoencéphalique (BHE) à condition de garder une bonne indication analgésique. Un composé chimérique incluant l' ω -MVIIA et une protéine de fusion passant la BHE a d'ailleurs été testé récemment dans une étude préclinique [19]. En dehors de cette approche, il est également théoriquement possible de travailler sur la structure du ziconotide pour augmenter son efficacité et optimiser son effet après injection intrarachidienne. Enfin, l'amélioration de la sélectivité de sous-types Ca_v est également une piste activement développée afin d'obtenir une fenêtre thérapeutique plus large. C'est le cas par exemple de la ω -conotoxine CVID qui offre un ratio analgésie/effets secondaires d'environ cinq fois supérieur au ziconotide [20].

Existe-t-il d'autres conotoxines antalgiques ?

Avant de répondre à cette question, rappelons quelques notions concernant la biologie des cônes et comment ils se sont adaptés au cours de l'évolution en perfectionnant leurs venins (Fig. 1). De façon originale, il semblerait que chaque espèce de cône soit capable de produire des venins contenant

des cocktails de conotoxines différents, selon que l'animal cherche à se nourrir ou se défendre. Ainsi, chaque venin de prédation ou de défense peut contenir jusqu'à 300 peptides bioactifs, et cette composition est spécifique à une espèce donnée [21]. Ces deux types de venins sont produits dans différentes régions du conduit à venin et injectés grâce à une radula modifiée en mini-harpon ou seringue hypodermique (Fig. 1). Dans la littérature, les peptides riches en cystéine sont habituellement appelés conotoxines (c'est-à-dire riches en ponts disulfure) par opposition aux conopeptides contenant peu ou pas de cystéine. Comme il existe plus de 1 000 espèces à travers le monde, au minimum entre 70 000 et 140 000 peptides bioactifs différents sont produits par les cônes marins et, à ce jour, seuls environ 2 000 d'entre eux ont été identifiés et parfois caractérisés (< 1 %). À côté du ziconotide, plusieurs peptides ont démontré un potentiel analgésique, car ils ont pour cible des acteurs moléculaires bien connus dans les processus nociceptifs et/ou impliqués dans les douleurs chroniques (Tableau 1 ; Fig. 2).

Peptides modulant l'excitabilité neuronale

Les canaux voltage-dépendants exprimés par les neurones jouent un rôle clé dans le codage de l'information nociceptive par les neurones sensoriels périphériques (c'est-à-dire nocicepteurs) jusqu'aux structures cérébrales qui mettent en forme la réponse douloureuse dans toutes ses composantes. Les canaux voltage-dépendants sont également essentiels pour déterminer le niveau d'excitabilité de chaque élément neuronal impliqué dans le circuit nociceptif. Parmi les exemples classiques, l'expression des canaux sodium voltage-dépendants $Na_v1.8$ et $Na_v1.9$ est spécifique des nocicepteurs, et elle est fortement altérée suite à une mutation dans certaines formes d'insensibilité congénitale à la douleur [23]. L'expression d'autres sous-unités, comme par exemple $Na_v1.7$, prédispose également des anomalies de la perception sensorielle nociceptive et à l'expression de douleurs chroniques [24]. De ce point de vue, certaines μ -conotoxines présentent un grand intérêt, car elles semblent spécifiques des Na_v exprimés par les neurones à la différence de ceux des cellules musculaires (classiquement, $Na_v1.4$) (Tableau 1). Plus précisément, les μ -conotoxines natives ou modifiées comme la PEG-SIIIA (conotoxine de synthèse modifiée) ciblant les canaux $Na_v1.2/1.6$ ont franchi avec succès les étapes précliniques [25]. De plus, les μ O-conotoxines offrent une meilleure sélectivité pour les sous-types de Na_v sensibles à la tétrodotoxine (TTX), dont le $Na_v1.8$, et ont démontré une puissante activité analgésique [26]. Les difficultés de synthèse de ces peptides très hydrophobes ont initialement limité leur développement clinique, mais de nouvelles méthodes permettent des rendements encourageants et ouvrent de nouvelles perspectives [27].

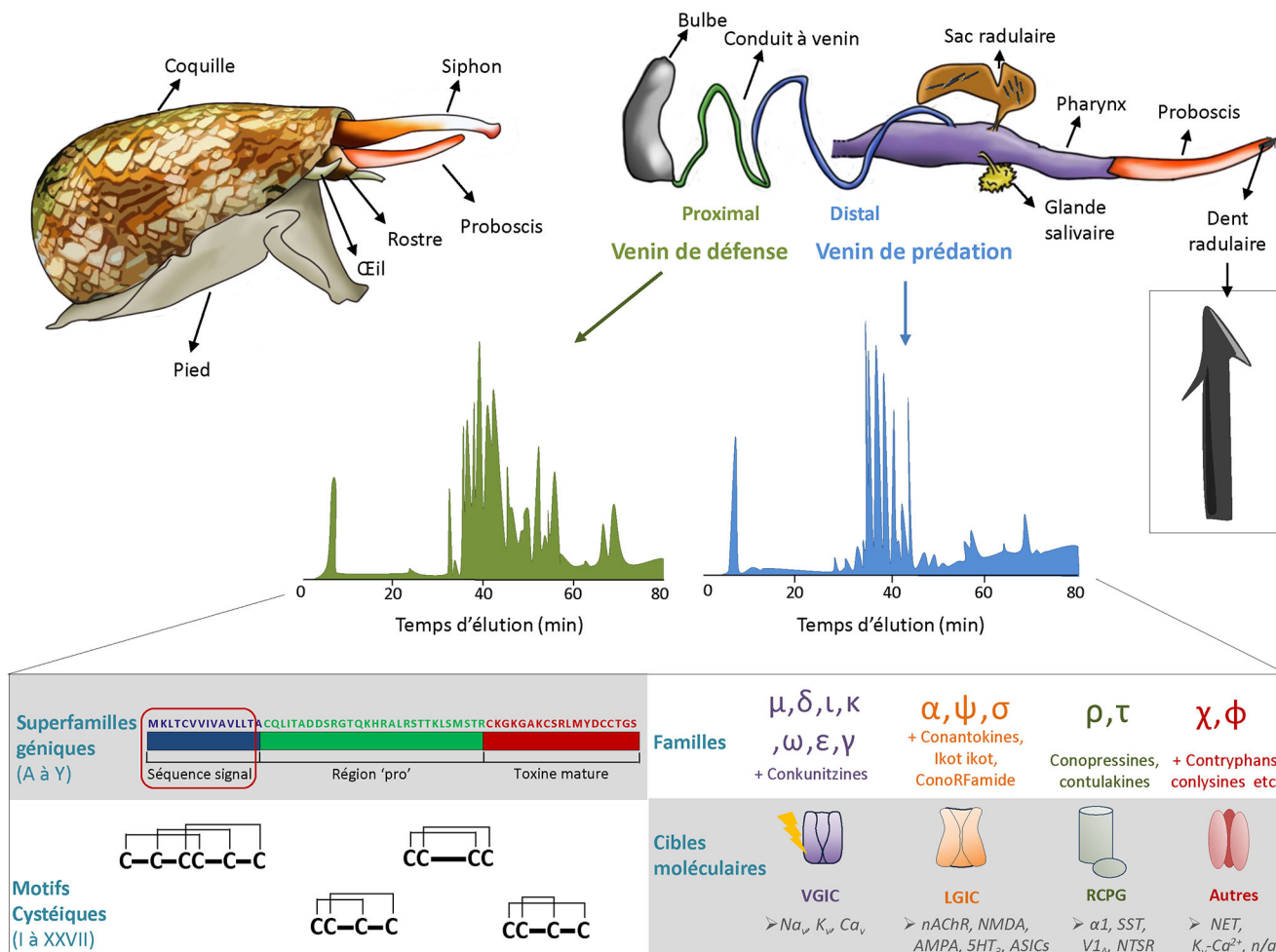


Fig. 1 Schéma présentant l’anatomie générale du cône, l’appareil venimeux, le profil d’éluéon d’un venin de défense et de prédation, et la nomenclature des peptides. Les cônes marins sont des mollusques nocturnes vivant principalement dans les eaux chaudes et peu profondes tropicales et subtropicales. Ce sont des gastéropodes de forme conique ovée ou cylindrique, protégés par une coquille calco-organique dont l’ornementation varie selon les espèces. Leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils possèdent un pied musculieux leur permettant de se déplacer, un siphon à l’avant situé au-dessus de la pseudobouche (rostre) pour respirer. Leur appareil venimeux est composé de quatre parties majeures : i) le bulbe musculieux dont la contraction provoque l’éjection du venin ; ii) le conduit à venin, lui-même divisé en partie proximale qui produit le venin de défense et la partie distale qui produit le venin de prédation ; iii) le sac radulaire qui contient les dents radulaires, tubes chitineux creux en forme de harpon servant à l’inoculation du venin ; iv) et le proboscis, prolongement invaginable du pharynx qui est utilisé pour propulser la dent radulaire remplie de venin en direction de la proie ou du prédateur. Les profils d’un venin de prédation et de défense, séparés par HPLC, sont représentés ; chaque pic représente un composé de venins différent (adaptée de Dutertre et al. [21]). La nomenclature des conotoxines comprend : i) la superfamille génique à laquelle elles appartiennent, définie par la séquence signal de leur ARN précurseur (adapté de Bingham et al. [22]) ; ii) le motif (ou *pattern*) formé par les liaisons entre leurs résidus cystéiques ; iii) leur famille pharmacologique représentant leur cible moléculaire ; iv) et leur historique de synthèse (non représenté). Abréviations : VGIC : *voltage gated ionic channels* (canaux ioniques voltage dépendants) ; LGIC : *ligand gated ionic channels* (canaux ioniques activés par un ligand) ; RCPG : récepteur couplé aux protéines G ; Na_v, K_v, Ca_v : canaux sodium, potassium et calcium voltage dépendants ; nAChR : récepteur nicotinique de l’acétylcholine ; récepteur AMPA et NMDA du glutamate ; récepteur 5-HT₃ de la sérotonine ; ASICs : *acid sensing ion channels* ; α_1 : récepteur adrénérique α_1 ; SST : récepteur à la somatostatine ; récepteur V1_A de la vasopressine ; NTSR : récepteur à la neurotensine ; NET : transporteur de la noradrénaline ; K_v-Ca^{2+} : canaux potassium calcium-dépendant ; n/a : cible encore inconnue ou non confirmée

Tableau 1 Potentiel analgésique de conotoxines en études cliniques			
Peptide	Nom d'usage	Cible	Statut
Peptide	Nom d'usage	Cible	Statut
ω -MVIIA	Ziconotide, Prialt, SNX-111	Ca _v 2.2	Sur le marché
ω -CVID	Leconotide, AM336	Ca _v 2.2	Phase 2
ω -GVIA	SNX-124	Ca _v 2.2	Arrêté
Conantokine G	CGX-1007, Con-G	NMDAR	Arrêté
Contulakine G	CGX-1160	NTSR	Arrêté
cVc1.1	AVC-1	nAChR α 9 α 10 GABA _B R (?)	Arrêté
α -RgIA4	KP-400	nAChR α 9 α 10	Préclinique
χ -MrIA	Xen2174	NET	Arrêté
μ O-MrVIB	CGX-1002	Na _v 1.8	Arrêté
PEG-SIIIA	PEG-SIIIA	Nav1.2/1.6	Préclinique

Peptides agissant sur la neurotransmission

Le ziconotide en fait partie puisqu'il inhibe les canaux calcium voltage-dépendants (Ca_v2.2) exprimés par les terminaisons neuronales présynaptiques et bloque la sécrétion des neurotransmetteurs au niveau de la moelle épinière. Les canaux calcium impliqués dans la neurotransmission sont également inhibés par d'autres conotoxines comme l' ω -CVID (dénommée leconotide/essai clinique en cours), l' ω -GVIA (dénommée SNX-124/essai clinique arrêté) et l' ω -SO-3 (brevetée sous embargo) [20,28,29]. À noter également que l' α -Vc1.1 pourrait moduler les récepteurs GABA_B dont l'expression est souvent présynaptique, permettant la régulation fine de la neurotransmission [30]. Le mode d'action de cette conotoxine responsable de l'effet analgésique reste cependant sujet à controverse, puisqu'elle cible également avec haute affinité un sous-type de récepteur nicotinique à l'acétylcholine de type neuronal (voir ci-après).

Plusieurs récepteurs postsynaptiques activés par des neurotransmetteurs modulant la réponse douloureuse peuvent être la cible des conotoxines. Le récepteur NMDA, bien connu pour son implication dans la sensibilisation centrale et la plasticité en général [31], est bloqué par les conantokines (c'est-à-dire conopeptides). L'action de la conantokine CGX-1007, isolée à partir de *Conus geographus*, a permis de réduire fortement les symptômes douloureux dans plusieurs modèles animaux de douleurs [32]. Son développement a été arrêté suite au dépôt de bilan de la compagnie promotrice (société Cognetix, Salt Lake City, Utah, États-Unis) malgré des résultats précliniques prometteurs. Moins puissant que le ziconotide, son index thérapeutique permettait en effet d'envisager un effet antinociceptif à une dose plus élevée [32].

Autres cibles potentielles

Le rôle des systèmes cholinergiques dans la modulation de la douleur aiguë et chronique est largement documenté [33]. Cette modulation implique des récepteurs nicotiques et muscariniques localisés dans des structures spinales et supraspinales du système nociceptif. Ces récepteurs sont également présents sur les cellules immunitaires périphériques (c'est-à-dire monocytes, macrophages, lymphocytes T et B) et centrales (c'est-à-dire microglies). Ils peuvent donc intervenir théoriquement dans la modulation de la composante inflammatoire de la douleur lorsqu'elle est présente. Pour les récepteurs nicotiques, de nombreux travaux ont été effectués sur les sous-types α 4 β 2, α 6 β 4, α 7 et α 9 [34]. L' α -conotoxine RgIA4, isolée à partir de *Conus regius*, inhibe le sous-type α 9 α 10 chez le rat et l'homme. Elle semble avoir un effet antinociceptif dans plusieurs modèles animaux de douleur [35–38]. L' α -conotoxine Vc1.1 semble également efficace pour réduire les symptômes douloureux dans les essais précliniques [30,39]. Ciblant également les sous-types α 9 α 10 du récepteur nicotinique, elle n'a cependant pas franchi les essais cliniques au-delà de la phase 2A pour une indication de douleur neuropathique [40]. La structure de la toxine a été retravaillée pour permettre une administration orale [41]. Dans un modèle de neuropathie chez le rat, 3 mg/kg de conotoxine cVc1.1 (forme cyclique administrée per os) provoque une analgésie semblable à un traitement de 30 mg/kg de gabapentine. Efficace sur les douleurs viscérales de la souris [42], son mécanisme d'action reste discuté avec un effet possible sur les récepteurs GABA_B.

La contulakine-G, isolée à partir du venin de *Conus geographus*, est un conopeptide qui partage une séquence C-terminal similaire à celle de la neurotensine dont le rôle analgésique est bien documenté [43,44]. La contulakine-G

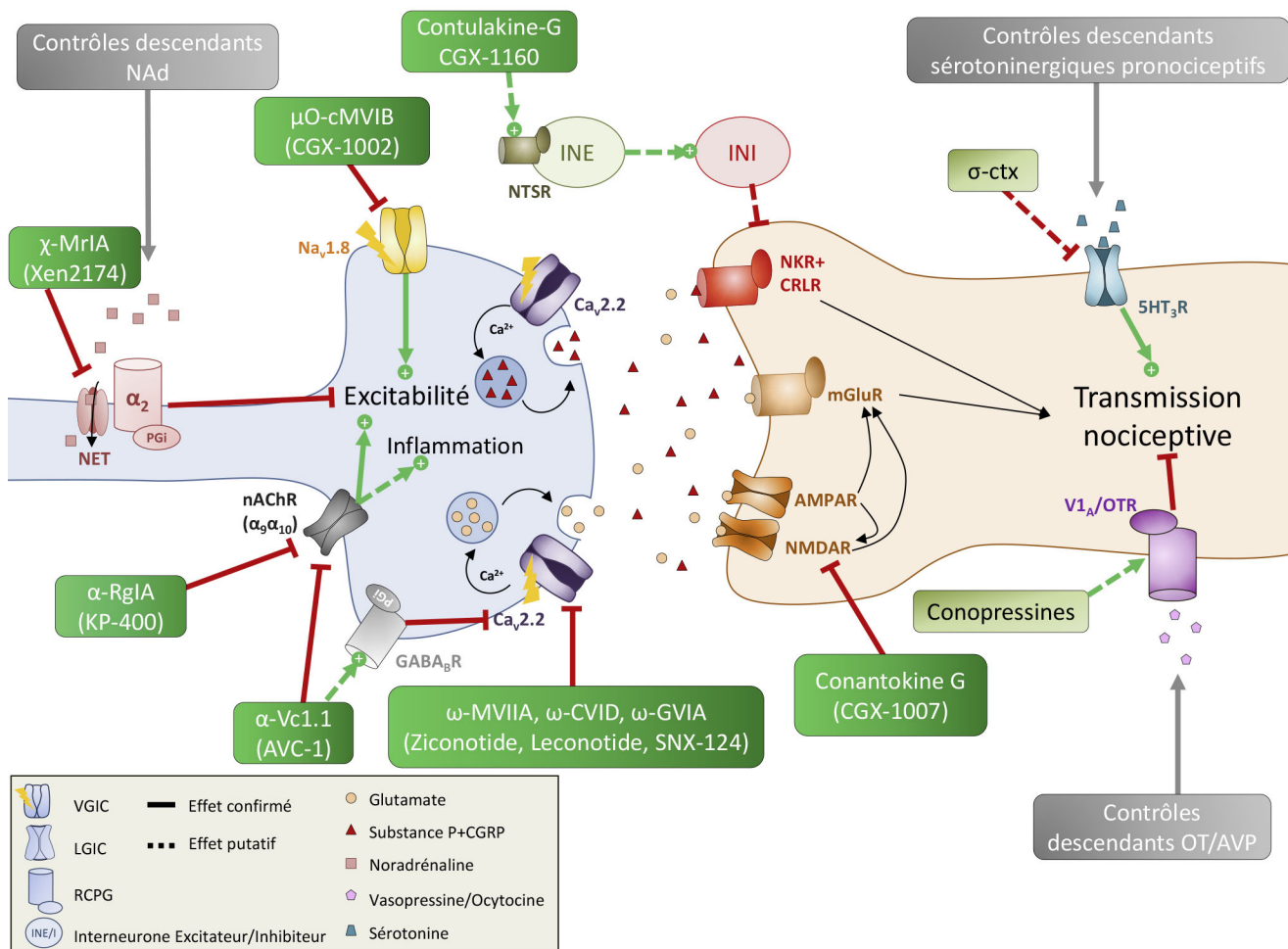


Fig. 2 Schéma illustrant les différentes cibles moléculaires des conotoxines/conopeptides (représentées en vert) aux synapses sensorispinales. Abréviations : VGIC : *voltage gated ionic channels* ; LGIC : *ligand gated ionic channels* ; RCPG : récepteur couplé aux protéines G ; NET : transporteur de la noradrénaline ; α_2 : récepteur adrénergique α_2 ; nAChR : récepteur nicotinique de l'acétylcholine ; Na_v et Ca_v : canaux sodium et calcium voltage dépendants ; GABA_B : récepteur GABA_B ; NTSR : récepteur à la neurotensine ; NKR : récepteur à la neurokinine ; CRLR : récepteur *calcitonin-receptor like* ; mGluR : récepteur métabotrope du glutamate ; récepteur AMPA et NMDA du glutamate ; récepteur 5-HT₃ de la sérotonine ; récepteur V1_A de la vasopressine ; OTR : récepteur de l'ocytocine. Voir détails dans le texte

est donc considérée comme un analogue de la neurotensine, bien qu'ayant une affinité inférieure pour les récepteurs neurotensine de type 1 (humain, rat), type 2 (rat) et type 3 (souris) [45]. L'administration intrathécale de la contulakine-G synthétique (CGX-1160, non glycosylée) produit un effet antinociceptif supérieur à la morphine dans plusieurs modèles précliniques de douleurs tout en étant dépourvue d'effets adverses notables, en particulier sur le plan moteur [46,47]. Un premier essai de phase 1 chez l'homme a confirmé le potentiel analgésique du CGX-1160 après injection intrathécale [48]. Il sera cependant nécessaire de poursuivre cette évaluation avec un nombre de patients plus conséquent pour confirmer les premiers résultats encourageants obtenus. Le mécanisme par lequel la contulakine-G induit une analgésie

reste encore flou, car l'effet est atteint à une concentration 100 fois plus faible que son affinité de liaison pour le récepteur NTS1.

L'inhibition des transporteurs des monoamines par les antidépresseurs constitue un traitement de choix des douleurs neuropathiques. Le transporteur de la noradrénaline/norépinephrine semble être la cible privilégiée des χ -conotoxines MrIA et MrIB, isolées à partir de *Conus marmoreus* [49,50]. L'analogue synthétique Xen2174 de ces peptides inhibe de façon non compétitive et sélective le transporteur de la noradrénaline exprimé chez l'homme et le rat [51]. Après injection intrathécale, il réduit les symptômes douloureux neuropathiques [52] produits par une constriction chronique du nerf sciatique chez le rat. Son mécanisme d'action en

fait un composé très intéressant tout comme sa longue durée d'action après injection intrathécale. Après avoir amélioré sa stabilité, le composé Xen2174 a atteint les essais cliniques de phase 2B, mais les résultats n'ont pas satisfait les investisseurs

et les essais ont été stoppés. Il est à noter cependant que ces études reposaient sur des paradigmes de douleur aiguë et ne représentent pas forcément le potentiel thérapeutique du Xen2174 dans le traitement de douleurs chroniques [53].

Tableau 2 Potentiel thérapeutique des composés de venins de cônes			
Famille	Peptide	Cible	Application
ω-CTX	MVIIA, MVIIIC, GVIA	Ca _v 2.2, Ca _v 2.1 Ca _v 2.2, Ca _v 2.2 Cav1.3, Cav3	Diagnostic Lamber-Eaton Antiépileptique, anticonvulsant Sclérose en plaques
	MVIIA cyclisée	N/A	Antibactérien
α-CTX	α-MII, LvIA/LvD2	β2	Anxiété
	α3/5-CTX	α6, α3β2	Parkinson
	α-ImI	nAChRs neuronaux	Alzheimer
	α-TxIB, α-MII, LvIA/ LvD21	nAChRs musculaires	Bloquant neuromusculaire
	RgIA, ImI, GeXIVA	α9α10	Cancer
	Lo1a, LvIA/LvD21	α6β2, α3β2	Addiction
αAS-CTX	OIVA	α9α10 α7, α3β2 nAChRs sous-unité γ fœtale	Sclérose en plaques Schizophrénie, démences Outil diagnostique, transporteur de substances anticancéreuses
δ-CTX	δ-EVIA	Inhibition inactivation Na _v	Arythmie Épilepsie
μ-CTX	CnIIIC-A	Na _v 1.2, 1.6	Sclérose en plaques
		Na _v 1.4	Anesthésique/myorelaxant
		Na _v 1.5	Arythmie
		Na _v 1.2, 1.3, 1.7	Épilepsie
κ-CTX		K _v 11.1	Arythmie
		K _v 1.3	Immunosuppresseur
		K _v 1.3	Sclérose en plaques
σ-CTX	σ-GVIII A	5HT ₃ -R	IBS
ρ-CTX	ρ-TIA	α1 adrénergique	Antivomitif
		α1 _B	Hypertension
Conopressine		V1 _A	Neurodégénérescence apoptotique
Conodipine	Cdpi-P1 à P3	Activité PLA ₂	Régulation pression sanguine
		Activité PLA ₂	Injection virale et bactérienne
		Activité PLA ₂	Activité hémolytique
		Activité PLA ₂	Cancer
		Activité PLA ₂	Schizophrénie
Con-ikot-ikot		AMPA	Alzheimer
		AMPA	Dysfonction cognitive
Conohyal	Conohyal-P1, Conohyal- Cn1	Acide hyaluronidique	Sclérose en plaques
		Acide hyaluronidique	Amélioration diffusion de substance Dermatologie, cosmétique, ophtalmologie, FIV
Conoinsuline	Con-Ins-G	IR (?)	Diabète
Conkunitzine	Conk-S1	K _v 1.7	Diabète
Peptidomimétiques		GLP1-R	Diabète
Conolysines	MxXXVIII A	Membrane plasmique	Cancer
Contryphans	Contryphan-R	SrtB	Antibactérien

Le rôle de la σ -conotoxine GVIIIA dans l'inhibition du récepteur canal cationique non sélectif 5-HT₃ a également été mis en évidence [54]. L'importance de ce récepteur canal a été démontrée dans l'intégration spinale de la douleur, car il contribue en effet à l'efficacité des contrôles descendants sérotoninergiques comme par exemple lors de la modulation conditionnée de la douleur [55,56]. Cette toxine possède dix cystéines (cinq ponts disulfure), un bromotryptophane et n'a jamais été synthétisée à ce jour, limitant son potentiel thérapeutique.

Pour terminer, l'émergence de nombreux travaux décrivant le rôle antalgique de l'ocytocine et de la vasopressine [57,58] rend pertinent de se pencher sur les conopressines G et S, isolées respectivement du venin de *Conus geographus* et de *Conus striatus* [59]. Leur injection intracérébroventriculaire entraîne une activité de grattage chez la souris qui n'est pas sans rappeler que les mécanismes nociceptifs partagent de nombreux points communs avec ceux du prurit [60]. Le mécanisme d'action des conopressines est encore mal connu, mais il semble affecter l'excitabilité neuronale et promouvoir les activités oscillatoires spontanées comme l'attestent les travaux sur l'escargot d'eau douce *Lymnaea stagnalis* [61]. La conopressine T, récemment isolée du venin de *Conus tulipa*, semble être un antagoniste entier des récepteurs V1_A de la vasopressine et un antagoniste partiel du récepteur de l'ocytocine (OTR) [62].

Perspectives thérapeutiques et conclusions

Le ziconotide fait partie des rares antalgiques qui ont pu être mis sur le marché ces dernières années pour traiter les douleurs intenses et réfractaires aux opioïdes. De nombreux autres peptides issus des cônes marins pourraient être utilisés compte tenu de leurs cibles moléculaires en lien avec la nociception. Malgré les difficultés évidentes liées à leur identification, leur purification, leur synthèse et leur optimisation, certains d'entre eux sont entrés en phase clinique avec un certain succès [63]. Comme souvent, certains auteurs, promoteurs après les essais précliniques, ont dû arrêter en raison de leur inefficacité chez l'homme ou de leur faible indice thérapeutique.

Les peptides bioactifs issus des cônes marins sont extrêmement nombreux et constituent une richesse incroyable pour l'étude des cibles moléculaires impliquées dans la nociception et le développement de nouveaux traitements contre la douleur mais également d'autres pathologies (Tableau 2). L'amélioration des techniques de purification et de synthèse devrait permettre des progrès à l'avenir si des solutions sont trouvées pour améliorer la biodisponibilité de ces peptides rapidement dégradés après administration in vivo, la capacité à traverser la BHE et les effets

secondaires délétères associés. Nul doute que ces obstacles pourraient être levés en identifiant les composés les plus prometteurs.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Kohn A (1959) The ecology of *Conus* in Hawaii. *Ecol Monogr* 29:47–90
- Endean R, Rutkin C (1963) Studies of the venom of some Conidae. *Toxicon* 1:49–54
- Endean R, Rudkin C (1965) Further studies of the venoms of Conidae. *Toxicon* 2:225–49
- Olivera BM, McIntosh JM, Cruz LJ, et al (1984) Purification and sequence of a presynaptic peptide toxin from *Conus geographus* venom. *Biochemistry* 23:5087–90
- Rivier J, Galyean R, Gray WR, et al (1987) Neuronal calcium channel inhibitors. Synthesis of omega-conotoxin GVIA and effects on 45Ca uptake by synaptosomes. *J Biol Chem* 262:1194–8
- Kerr LM, Yoshikami D (1984) A venom peptide with a novel presynaptic blocking action. *Nature* 308:282–4
- Holz GG, Dunlap K, Kream RM (1988) Characterization of the electrically evoked release of substance P from dorsal root ganglion neurons: methods and dihydropyridine sensitivity. *J Neurosci* 8:463–71
- McGivern JG (2007) Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3:69–85
- Gohil K, Bell JR, Ramachandran J, Miljanich GP (1994) Neuroanatomical distribution of receptors for a novel voltage-sensitive calcium-channel antagonist, SNX-230 (omega-conopeptide MVIIC). *Brain Res* 653:258–66
- Lewis RJ, Dutertre S, Vetter I, Christie MJ (2012) *Conus* venom peptide pharmacology. *Pharmacol Rev* 64:259–98
- Miljanich GP (2004) Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Curr Med Chem* 11:3029–40
- Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, et al (1996) Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 279:1243–9
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al (2004) Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:63–70
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, et al (2006) Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuro-modulation* 9:75–86
- Webster LR, Fakata KL, Charapata S, et al (2008) Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med* 9:282–90
- Safavi-Hemami H, Brogan SE, Olivera BM (2019) Pain therapeutics from cone snail venoms: from ziconotide to novel non-opioid pathways. *J Proteomics* 190:12–20
- Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, et al (2000) Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 25:274–8
- Webster LR, Fisher R, Charapata S, Wallace MS (2009) Long-term intrathecal ziconotide for chronic pain: an open-label study. *J Pain Symptom Manage* 37:363–72

19. Yu S, Li Y, Chen J, et al (2019) TAT-modified omega-Conotoxin MVIIA for crossing the blood-brain barrier. *Mar Drugs* 17:286
20. Scott DA, Wright CE, Angus JA (2002) Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. *Eur J Pharmacol* 451:279–86
21. Dutertre S, Jin AH, Vetter I, et al (2014) Evolution of separate predation- and defence-evoked venoms in carnivorous cone snails. *Nat Commun* 5:3521
22. Bingham JP, Mitsunaga E, Bergeron ZL (2010) Drugs from slugs—past, present and future perspectives of omega-conotoxin research. *Chem Biol Interact* 183:1–18
23. Bennett DL, Woods CG (2014) Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 13:587–99
24. Cardoso FC, Lewis RJ (2018) Sodium channels and pain: from toxins to therapies. *Br J Pharmacol* 175:2138–57
25. Green BR, Catlin P, Zhang MM, et al (2007) Conotoxins containing nonnatural backbone spacers: cladistic-based design, chemical synthesis, and improved analgesic activity. *Chem Biol* 14:399–407
26. Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, et al (2006) muO-conotoxin MrVIB selectively blocks Na_v1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17030–5
27. de Araujo AD, Callaghan B, Nevin ST, et al (2011) Total synthesis of the analgesic conotoxin MrVIB through selenocysteine-assisted folding. *Angew Chem Int Ed Engl* 50:6527–9
28. Dai Q, Liu F, Zhou Y, et al (2003) The synthesis of SO-3, a conopeptide with high analgesic activity derived from *Conus striatus*. *J Nat Prod* 66:1276–9
29. Wen L, Yang S, Qiao H, et al (2005) SO-3, a new O-superfamily conopeptide derived from *Conus striatus*, selectively inhibits N-type calcium currents in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 145:728–9
30. Sandall DW, Satkunanathan N, Keays DA, et al (2003) A novel alpha-conotoxin identified by gene sequencing is active in suppressing the vascular response to selective stimulation of sensory nerves in vivo. *Biochemistry* 42:6904–11
31. Poisbeau P (2016) Spinal cord mechanisms in acute and chronic pain states. In: Sommer CL, Wallace MS, Cohen SP, et al (eds). *Pain 2016: refresher courses*. International Association for the Study of Pain (IASP Press), Washington DC, USA, pp 15–21
32. Malmberg AB, Gilbert H, McCabe RT, Basbaum AI (2003) Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokin G and T. *Pain* 101:109–16
33. Naser PV, Kuner R (2018) Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neuroscience* 387:135–48
34. Hone AJ, McIntosh JM (2018) Nicotinic acetylcholine receptors in neuropathic and inflammatory pain. *FEBS Lett* 592:1045–62
35. Vincler M, Wittenauer S, Parker R, et al (2006) Molecular mechanism for analgesia involving specific antagonism of alpha9alpha10 nicotinic acetylcholine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17880–4
36. Di Cesare Mannelli L, Cinci L, Micheli L, et al (2014) Alpha-conotoxin RgIA protects against the development of nerve injury-induced chronic pain and prevents both neuronal and glial derangement. *Pain* 155:1986–95
37. Romero HK, Christensen SB, Di Cesare Mannelli L, et al (2017) Inhibition of alpha9alpha10 nicotinic acetylcholine receptors prevents chemotherapy-induced neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E1825–E1832
38. Huynh PN, Giuvelis D, Christensen S, et al (2019) RgIA4 Accelerates recovery from paclitaxel-induced neuropathic pain in rats. *Mar Drugs* 18(1):12
39. Satkunanathan N, Livett B, Gayler K, et al (2005) Alpha-conotoxin Vc1.1 alleviates neuropathic pain and accelerates functional recovery of injured neurones. *Brain Res* 1059:149–58
40. Azam L, McIntosh JM (2012) Molecular basis for the differential sensitivity of rat and human alpha9alpha10 nAChRs to alpha-conotoxin RgIA. *J Neurochem* 122:1137–44
41. Clark RJ, Jensen J, Nevin ST, et al (2010) The engineering of an orally active conotoxin for the treatment of neuropathic pain. *Angew Chem Int Ed Engl* 49:6545–8
42. Castro J, Grundy L, Deiteren A, et al (2018) Cyclic analogues of alpha-conotoxin Vc1.1 inhibit colonic nociceptors and provide analgesia in a mouse model of chronic abdominal pain. *Br J Pharmacol* 175:2384–98
43. Clineschmidt BV, McGuffin JC (1977) Neurotensin administered intracisternally inhibits responsiveness of mice to noxious stimuli. *Eur J Pharmacol* 46:395–6
44. Kleczkowska P, Lipkowski AW (2013) Neurotensin and neurotensin receptors: characteristic, structure-activity relationship and pain modulation: a review. *Eur J Pharmacol* 716:54–60
45. Craig AG, Norberg T, Griffin D, et al (1999) Contulakin-G, an O-glycosylated invertebrate neurotensin. *J Biol Chem* 274:13752–59
46. Allen JW, Hofer K, McCumber D, et al (2007) An assessment of the antinociceptive efficacy of intrathecal and epidural contulakin-G in rats and dogs. *Anesth Analg* 104:1505–13 (table of contents)
47. Kern SE, Allen J, Wagstaff J, et al (2007) The pharmacokinetics of the conopeptide contulakin-G (CGX-1160) after intrathecal administration: an analysis of data from studies in beagles. *Anesth Analg* 104:1514–20 (table of contents)
48. Sang CN, Barnabe KJ, Kern SE (2016) Phase IA clinical trial evaluating the tolerability, pharmacokinetics, and analgesic efficacy of an intrathecally administered neurotensin A analogue in central neuropathic pain following spinal cord injury. *Clin Pharmacol Drug Dev* 5:250–8
49. Bryan-Lluka LJ, Bonisch H, Lewis RJ (2003) Chi-Conopeptide MrIA partially overlaps desipramine and cocaine binding sites on the human norepinephrine transporter. *J Biol Chem* 278:40324–9
50. Sharpe IA, Palant E, Schroeder CI, et al (2003) Inhibition of the norepinephrine transporter by the venom peptide chi-MrIA. Site of action, Na⁺ dependence, and structure-activity relationship. *J Biol Chem* 278:40317–23
51. Sharpe IA, Gehrmann J, Loughnan ML, et al (2001) Two new classes of conopeptides inhibit the alpha1-adrenoceptor and norepinephrine transporter. *Nat Neurosci* 4:902–7
52. Nielsen CK, Lewis RJ, Alewood D, et al (2005) Anti-allodynic efficacy of the chi-conopeptide, Xen2174, in rats with neuropathic pain. *Pain* 118:112–24
53. Okkerse P, Hay JL, Sitsen E, et al (2017) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecally administered Xen2174, a synthetic conopeptide with norepinephrine reuptake inhibitor and analgesic properties. *Br J Clin Pharmacol* 83:751–63
54. England LJ, Imperial J, Jacobsen R, et al (1998) Inactivation of a serotonin-gated ion channel by a polypeptide toxin from marine snails. *Science* 281:575–8
55. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6:283–304
56. Bannister K, Patel R, Goncalves L, et al (2015) Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 156:1803–11
57. Juif PE, Poisbeau P (2013) Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats. *Pain* 154:1449–56

58. Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A (2018) Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Curr Top Behav Neurosci* 35:193–211
59. Cruz LJ, de Santos V, Zafaralla GC, et al (1987) Invertebrate vasopressin/oxytocin homologs. Characterization of peptides from *Conus geographus* and *Conus straitus* venoms. *J Biol Chem* 262:15821–4
60. Akiyama T, Carstens E (2014) Spinal coding of itch and pain. In: Carstens E, Akiyama T (eds) *Itch: mechanisms and treatment*. Boca Raton (FL):CRC Press/Taylor & Francis
61. van Soest PF, Kits KS (1998) Conopressin affects excitability, firing, and action potential shape through stimulation of transient and persistent inward currents in molluscan neurons. *J Neurophysiol* 79:1619–32
62. Dutertre S, Croker D, Daly NL, et al (2008) Conopressin-T from *Conus tulipa* reveals an antagonist switch in vasopressin-like peptides. *J Biol Chem* 283:7100–8
63. Gao B, Peng C, Yang J, et al (2017) Cone snails: a big store of conotoxins for novel drug discovery. *Toxins* 9:397