

## Projet d'élevage du cône géographique en vue de la production de conotoxine

Par Benjamin LISAN, le 2 septembre 2016 (table des matières, voir [Plan](#)).

### 1 Introduction

Les escargots cônes sont des gastéropodes carnivores marins. Ils se trouvent dans toutes les eaux tropicales, en particulier dans les habitats des récifs. Ils sont surtout connus par les collectionneurs pour leur belle coquille.

Ces mollusques prédateurs utilisent un appareil venimeux sophistiqué pour tuer leur proie ou dissuader les prédateurs.

**Les escargots cônes piscivores, y compris *Conus geographus*, sont de loin les plus dangereux pour l'homme<sup>1</sup>.**

Le nombre d'espèces d'escargots coniques marins du genre *Conus* est estimé jusqu'à 700. Le venin des escargots cône a donné une riche source de nouveaux peptides ou conotoxines neuroactifs. Prialt® ou ziconotide, la première médicament, issu du monde marin, approuvé par la FDA, est un oméga-conopeptides isolé du venin du *Conus magus*. Ce nouveau médicament cible sélectivement les canaux calciques de type N, et son effet analgésique est 1000 fois plus puissant que la morphine. Au moins 10 autres peptides de cônes purifiés à partir de venins d'escargots cônes sont entrés dans les essais précliniques et cliniques humains pour traiter la douleur, l'accident vasculaire cérébral ischémique, la crise d'épilepsie ou l'infarctus du myocarde. Chacun des 700 espèces *Conus* connus produit un mélange riche, unique et très complexe de peptides et composés naturels. Moins de 1% de la biodiversité des venins des escargots cônes est pharmacologiquement caractérisée, **et donc il y a un énorme potentiel de découvertes<sup>2</sup>.**

### 2 Le prix de certains venins

La **mu-conotoxine GIIIB<sup>3</sup>** du **cône géographe** se négocie à presque **500 euros le milligramme** chez Alomone Labs.

La **variante PIIIA** du **cône géographe** est, elle, à **800 euros le milligramme** chez Smartox Biotech... soit **800 millions d'euros le kilo**. Certaines **variantes** de la **jingzhao toxine**, issues du venin de la **tarentule chinoise** (*Chilobrachys jingzhao* venom), frisent **1 000 euros le milligramme**, soit un **milliard le kilo**.

L'**hainantoxine**, extraite elle de l'**araignée chinoise *Ornithoctonus hainana***, se négocie à **950 euros le milligramme**.

En comparaison, l'**anémone de mer** (*Anthopleura elegantissima*) ferait presque figure de parent pauvre avec sa **toxine APETx2** à **600 euros le milligramme**.

Quant au **peptide toxique Tx2-6** de l'**araignée** très agressive **Phoneutria**, étudié dans le traitement des troubles érectiles, son coût de synthèse n'est pas encore disponible.

#### Liste de venins issus de la traite des cônes

Espèce	Prix (Euros) / 500 µg (1/2 gr)
<i>Conus textile</i>	75
<i>Conus victoriae</i>	150
<i>Conus imperialis</i>	95
<i>Conus striatus</i>	150
<i>Conus ammiralis</i>	
<i>Conus catus</i>	
<i>Conus geographus</i>	
<b>Kit BioConus</b> comprend 500 µg de chaque espèce (4 x 500 µg). Idéal pour les tests de dépistage, de la protéomique et à des fins de découverte.	<b>450 euros</b>

<sup>1</sup> Source : <http://www.bioconus.com/conesnails.htm>

<sup>2</sup> Source : *High-quality venoms extracted from live marine cone snails*, <http://www.bioconus.com/>

<sup>3</sup> µ-Conotoxin GIIIB. Synonyme : **Arg-Asp-Cys-Cys-Thr-Hyp-Hyp-Arg-Lys-Cys-Lys-Asp-Arg-Arg-Cys-Lys-Hyp-Met-Lys-Cys-Cys-Ala-NH<sub>2</sub>** [ponts Disulfide indéfinis], GTXII, Geographutoxin II

Ces venins d'escargots cônes sont envoyés lyophilisés (lyophilisé directement à partir de venin liquide pur, sans dilution) en micro-tube et vendus au poids sec. La commande minimum est de 500 µ g par espèce.

Source : <http://www.bioconus.com/conesnailvenompricelist.htm>

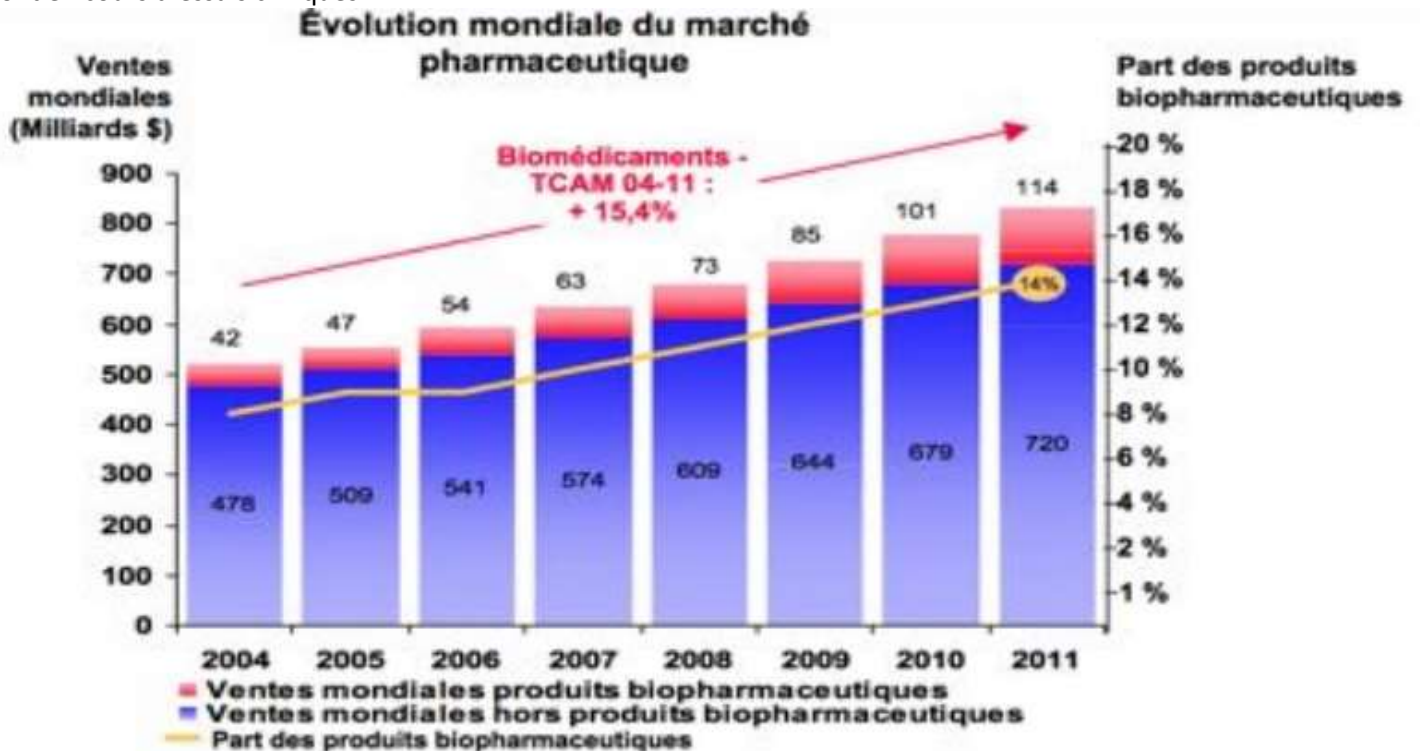
### 3 Pourquoi de tels prix ?

À l'origine d'une telle envolée des venins, l'essor des neurotechnologies, les nouvelles biotechnologies, qui dopent la demande mondiale en peptides que nous ne savons pas synthétiser facilement, voire pas du tout, et qui doivent alors être collectés sur la bête. Les conotoxines, jingzhaotoxines, huwentoxines et hainantoxines affectent différents canaux à sodium, dont ceux que les neuroscientifiques inhibent pour révéler leur potentiel d'action et qui sont aussi nécessaires aux neurones 'pour communiquer entre eux. On utilise bien évidemment les venins en pharmacutique, diverses **toxines de scorpion** traitant les polyarthrites rhumatoïdes ou les scléroses en plaques. Le venin du **cobra royal** peut être employé comme analgésique. Quant à l'**épibatidine**, un alcaloïde accumulé par la **grenouille** *Epipedobates tricolor* à partir des insectes dont elle se nourrit, elle est 200 fois plus puissante que la morphine !

Note : La µ-conotoxine du venin de *Conus geographus* est très efficace dans le blocage des canaux de sodium des muscle squelettiques des vertébrés, empêchant ainsi la propagation des potentiels d'action musculaire<sup>4</sup>.

### 4 Un marché potentiel

Il existe plus de 200 protéines-médicaments commercialisés et/ou utilisés en milieu hospitalier et plusieurs centaines sont en cours d'essais cliniques...



Source image : Diversité des toxines d'origine animale et stratégies d'ingénierie de peptides et de protéines, Dr. Frédéric DUCANCEL (CEA), Service d'ImmunoVirologie, iMETI/DSV/CEA, Fontenay-aux-Roses, 2014, [http://www.genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/conference-f-ducancel\\_12-02-14.pdf](http://www.genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/conference-f-ducancel_12-02-14.pdf)

<sup>4</sup> Source : a) <https://www.scisale.com/VVRH-9015.0500BA.html>, b) <https://www.scisale.com/VVRH-9015.1000BA.html>

## 5 Autorisation d'élevage d'animaux dangereux

En France, les **animaux venimeux doivent être déclarés à la Direction des Services Vétérinaires** et les propriétaires doivent être **titulaires d'un certificat de capacité spécifique**.

Parmi les NAC venimeux, les plus dangereux sont les serpents venimeux exotiques.

Il faut un certificat de Capacité pour ouverture d'un établissement d'élevage de reptiles.

Ce certificat de capacité permet de nous faire connaître les risques professionnels et la réglementation spécifique aux reptiles.

### 5.1 Comment demander l'autorisation de détention préalable ?

Pour faire la demande d'autorisation de détention d'**animaux d'espèces non domestiques** vous devez télécharger et remplir le formulaire [Cerfa n°12447\\*01](#) et l'envoyer au préfet de département du lieu de détention de l'animal, par lettre recommandée avec avis de réception. Le non-respect de la réglementation vous expose à de lourdes sanctions.

### 5.2 Comment obtenir le certificat de capacité ?

En France, les propriétaires de certaines espèces doivent être titulaires du certificat de capacité pour l'entretien des animaux d'espèces non domestiques ([arrêté du 12 décembre 2000 fixant les diplômes et les conditions d'expérience professionnelle requis par l'article R. 213-4 du code rural](#)).

Le futur détenteur de spécimen d'une espèce rare de NAC devra suivre une formation à l'issue de laquelle une attestation individuelle, justifiant d'une durée minimale d'expérience au contact de l'animal, sera remise.

#### CONTACTS

- Direction départementale des services vétérinaires (DDSV)
- Service départemental de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS)
- Direction régionale de l'environnement (DIREN)
- Vétérinaires
- Animaleries : ces professionnels de l'animal bénéficient pour l'exercice de leur profession d'une autorisation officielle
- Associations d'éleveurs

#### SUR INTERNET

[www.ecologie.gouv.fr](http://www.ecologie.gouv.fr)

Ministère de l'Écologie et du Développement durable, 20 avenue de Ségur, 75302 Paris 07 SP

Il faut probablement un arrêté préfectoral pour ouvrir un tel laboratoire de de biologie médicale (LBM) (?) (avec accréditation par le COFRAC et déclaration du LBM auprès de l'ARS (?))<sup>5</sup>.



Ceci est la pointe du harpon de la radula d'un escargot cône pour la chasse au poisson (*Conus striatus*).

<sup>5</sup> Cf. Instruction DGOS/R 2 no 2010-333 du 9 septembre 2010 relative aux demandes d'ouverture de laboratoires de biologie médicale, [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-09/ste\\_20100009\\_0100\\_0052.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-09/ste_20100009_0100_0052.pdf)

## 6 Précautions

### Précautions dans les manipulations des cônes :

Tous les **opérateurs laborantins** manipulant ou nourrissant ces cônes vivants **doivent le faire avec des pinces**.

Et ils doivent toujours saisir le cône, avec les 2 doigts de la pince, par la partie arrière (la partie large, plate et spiralée) du cône.

Même en manipulant le venin avec des pipettes, il faut conserver, aux deux mains, des gants de plongée épais. Il faudrait mettre en place une checklist des procédures à suivre pour chaque employé.



**Danger : La trompe du cône, contenant la radula, une dent creuse, est très mobile et peut parfaitement projeter sa radula (sa dent creuse), utilisée comme une seringue hypodermique, vers l'arrière du cône et donc transpercer le gant en caoutchouc de l'opérateur. Cette image vous démontre donc que vous pouvez toujours être piqué, peu importe comment vous ramassez le cône.**

Source image : Okinawa Churaumi Aquarium,  
<https://www.youtube.com/watch?v=8aprazOOvBA>



Nourrissage du cône, ne lui donnant un poisson mort, tenu par une pince. Dès qu'il a palpé sa proie, le cône projette son « filet » pour englober sa proie.

Source image : Cone snail feeding session at the *Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland*,  
<https://www.youtube.com/watch?v=Vqb8Dc-m7NE>



L'attaque du cône. La proie (le poisson) est tenue entre les pinces. L'escargot cône projette sa trompe (proboscis) sur sa proie. Source image : *Conus feeding*,

<https://www.youtube.com/watch?v=oqu-xt116P8>



Traite du cône. On excite le cône en lui agitant un poisson.

Quand il projette son proboscis sur sa proie, on retire la proie et on place à un tube ou pipette (contenant l'arôme du poisson) et on enfonce le tube sur le proboscis en l'agitant. Il éjecte son venin et on retire le tube avec son venin. Puis on lui redonne le poisson. Source image : *Conus purpurascens milking*, Alex Rodri,

<https://www.youtube.com/watch?v=85J94PtO1Ok>

### Précautions contre les vols des venins et toxines :

Le laboratoire doit être sécurisé (blindé), niveau sécurité 2 (portes blindées à code (reconnaissance par l'iris et/ou empreintes digitales), fenêtres en triplex (ou kevlar) ne s'ouvrant pas, système d'alarme. Frigo fermant à clé). Les personnes embauchées doivent avoir un casier judiciaire vierge. Il faudrait mettre en place une checklist des procédures à suivre pour chaque employé.

### Conservation :

Température de stockage : - 20°C.

## 7 Comment mettre en place l'élevage du cône géographique

Il faudrait imaginer construire plein de petit bassins individuels (ou acheter des aquariums), remplis d'eau de mer, pour chaque cône (afin qu'ils ne se dévorent pas entre eux, car ils sont peut-être cannibales).

Bassins ou aquarium reproduisant les conditions de vie nocturnes du cône (même température : 25° à 30°C, même sol sableux, corallien, et rocheux).

On nourrirait régulièrement les cônes, avec des poissons morts leur servant de proie, tenus par une pince.

Ces poissons seraient achetés ou élevés, en conséquence.

### Pour constituer le stock de départ de cônes vivants :

Il faut payer les pêcheurs des côtes de l'océan indien (qui normalement vendent ces cônes sous la forme de coquillages morts aux touristes pour 3 €) de nous vendre (à 5 €) les cônes **vivants**, en nous les apportant dans l'eau de mer (dans des sacs plastiques), directement à nos bassins. On fournirait à ces pêcheurs des **gants de plongées et des pinces, pour saisir les cônes et pour éviter qu'ils se fasse envenimer (et tuer)**.

### Faire se reproduire les cônes entre eux :

Comme la plupart des escargots, l'on peut imaginer qu'ils sont hermaphrodites.

Donc, mettre deux cônes gavés de nourritures (et donc rassasiés), lors de la saison des amours, entre Avril et Septembre quand les eaux sont chaudes (dans l'océan indien ou en Australie).

## 8 Comment extraire le venin ?

« Dans le cas du cône marin, le sacrifice de l'animal est quasiment inévitable afin de récupérer le venin.

Son appareil venimeux est constitué d'une glande musculaire où les toxines sont produites. Elle-même est prolongée par un long conduit se terminant par une dent venimeuse qui joue le rôle de tête de harpon lorsque le cône est en chasse. De ce fait, l'extraction du venin nécessite une dissection du coquillage afin de récupérer la totalité de l'appareil venimeux »<sup>6</sup>.

### Autre suggestion pour préserver la ressource :

En le sortant de l'eau, on pourrait pousser le cône à piquer, dans un réflexe de défense, la pince recouverte d'un gant en latex, qui tient le cône ou bien on pousse le cône à piquer l'opercule d'un flacon \_ fermé par cet opercule en plastique ou papier \_, flacon qu'on ne cesse d'agiter devant la trompe (proboscis) du cône.

---

<sup>6</sup> Les venins d'animaux, nouvelle panacée ? Université de Liège, <http://reflexions.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2013-07/ath291maiechterbille.pdf>

Ou bien on agit un poisson en caoutchouc, préalablement frotté avec les poissons pour en avoir l'odeur. Puis quand il a injecté sa toxine dans le poisson en caoutchouc, lui offrir ensuite un vrai poisson.

Exemple de collecte des cônes [dans le Golfe persique] et d'extraction du venin du Cône textile<sup>7</sup> :

Jusqu'à présent, les venins d'escargots coniques étaient d'un accès limité et toujours obtenus à partir d'animaux disséqués, une méthode qui est pas durable, et au mieux, éthiquement discutable.

Heureusement une méthode de traite du venin pur permet de le recueillir auprès des escargots de cône vivants.

En outre, le venin de *Conus textile* a de nombreuses propriétés avantageuses sur le venin de cônes disséqués :

Venins de cônes disséqués	Venin trait (Milked Venoms)
Peut inclure des débris cellulaires et des molécules non traitées qui compliquent inutilement la purification du conopeptide actif.	<b>Pur à 99,9%</b> Libre de contaminations, débris cellulaires et ne contenant aucun ou traces des toxines non transformés et des produits de dégradation.
Les individus au sein d'une espèce <i>Conus</i> sont bien connus pour produire des profils de venin différents. Effectivement, une molécule particulière d'intérêt peut être produite par un escargot cône unique, et par conséquent, lorsque plus de matériau est nécessaire pour la caractérisation complète d'un coup, il est impossible d'obtenir ce matériel supplémentaire depuis que le mollusque <i>Conus</i> a été sacrifié.	<b>Très homogène</b> Les venins des escargots cônes sont collectées et regroupées en lots pour minimiser les variations individuelles.
Haute teneur en matière insoluble.	<b>Une plus grande solubilité</b>
Sacrifier des centaines d'escargots de cône pour purifier et caractériser un seul peptide.	<b>Durable et éthiquement acceptable</b>

« Les spécimens de *Conus textile* ont été recueillis à l'île Larak, à une profondeur de 7 m. Les échantillons recueillis ont été transférés au laboratoire en vie et ont été stockés à -70 ° C.

Les conduits du venin ont été séparées et homogénéisées avec de l'eau déminéralisée. Le mélange a été centrifugé à 13000 ipm (tpm) pendant 15 minutes. Le surnageant a été considérée comme l'extrait du venin et stocké à -20 ° C après lyophilisation.

Le profil protéique de venin a été déterminé en utilisant une SDS-PAGE et par CLHP utilisé pour étudier le venin extrait et évaluer l'activité analgésique, le test de la formaline a été effectué. Il a indiqué que plusieurs bandes SDS-PAGE se situait entre 6 et 250 kDa. Le chromatogramme du venin a démontré plus de 44 fractions grandes et petites. La quantité de 10 ng de *Conus* venin brut et peptide analgésique a montré la meilleure activité antidouleur dans le test de la formaline. Aucun décès observé jusqu'à 100 mg/kg, ce qui est de 250.000 fois plus élevées que la dose caractéristique. Le venin efficace du Golfe Persique *Conus textile* peut être ainsi d'une importance médicale et le potentiel de nouveaux DMGS pharmaceutiques<sup>8</sup> ».

« Neuf échantillons de *C. purpurascens* ont été recueillis près du Smithsonian Tropical Research Institute, Panama. Les spécimens ont été transportés vers les Etats-Unis, acclimatés et logés dans un environnement à température contrôlée dans un seul réservoir de 30 gallons d'eau de mer artificielle équipé d'un système de filtration biologique Fuval™ 402. Les

<sup>7</sup> Le *Conus textile*, ou **Toison d'or**, est une espèce de mollusque de la famille des Conidae (proche de l'espèce *Conus geographus*). Son poison, extrêmement puissant, peut tuer un homme en cinq minutes, il n'existe aucun antidote efficace, faisant de cette espèce l'un des cônes les plus venimeux. Sa répartition est de la Mer Rouge et ouest du Pacifique sud jusqu'à l'Australie. Taille : jusqu'à 15 cm. Source : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Conus\\_textile](https://fr.wikipedia.org/wiki/Conus_textile)

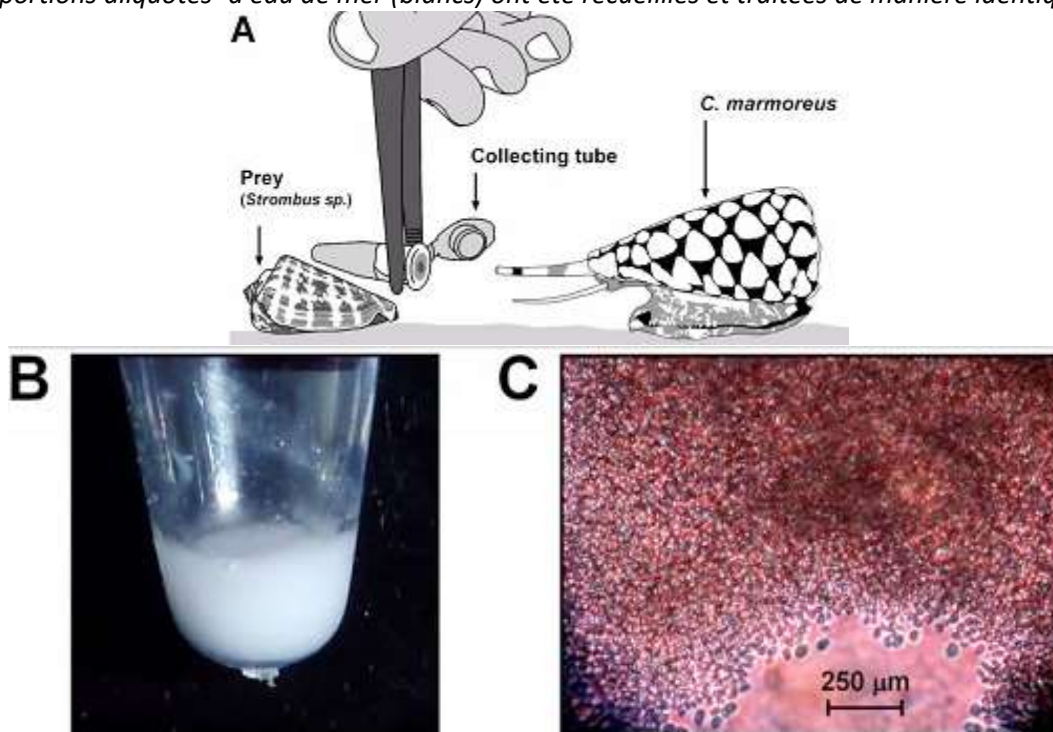
<sup>8</sup> Source: *Extraction, purification and analysis of conotoxin of Conus textile captured from Persian Gulf and the investigation of analgesic effects of conotoxin in an animal model*, Nasim Tabaraki, Delavar Shahbazzadeh, Ali Mashinchian Moradi, Gholamhossein Vosoghi, Pargol Ghavam Mostafavi, page 90, <http://aquaticcommons.org/19066/1/37856.pdf>

échantillons ont été alimentés par semaine, en utilisant *Carassius auratus auratus* (poisson rouge, poids 2-5 grammes) et par conséquent, le venin a été traité [du verbe traire], en utilisant un procédé modifié décrit précédemment dans Hopkins et al. (1995) et Bingham et al. (2005).

Des volumes individuels de venin traités ont été recueillies, mesurée, puis lyophilisées. Les échantillons ont été plus tard sexés [dont le sexe a été déterminé], à la dissection, disséqués pour le conduit à venin et le harpon [dard] radula. Les extraits de venins, conjointement avec le harpons radula ont été conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à ce qu'ils soient utilisés.

Les sécrétions du conduit de venin ont été séchées par Speed-Vac, puis homogénéisés en une poudre fine et pesés. L'extraction des peptides a été réalisée avec 95% de solvant A (0,1% v / v de TFA / aq.) et 5% de solvant B (90/10 v / v de MeCN / 0,08% v / v de TFA / aq.), avec des échantillons représentant typiquement 1 mg ml<sup>-1</sup>. Les échantillons ont été traités aux ultrasons puis centrifugés [vortexted] pendant 10 min. Les extraits ont été ensuite centrifugés à 12000 g pendant 10 min. Le surnageant résultant a été enlevé, séché par Speed Vac, pesée puis conservée à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à utilisation. Tous les extraits ont été remis en suspension dans le solvant ci-dessus à 1 mg ml<sup>-1</sup>, retraités aux ultrasons [sonicationated] (5 min.) Et re-centrifugé (à 12000 pendant 10 min.) Avant la séparation chromatographique et l'analyse MS. ».

« MV de *Conus textile*, non captif, a été obtenu dans les 24 heures de collecte sur le terrain. L'envenimation a été stimulée par la présence de gastéropodes vivants *Morula marginalba*, *Strombus luhuanus* ou *Cypraea caputserpentis*. Dès l'extension de la trompe (proboscis) de l'escargot cône, **une pipette munie d'un embout L 5000 était déprimée et placée près de l'ouverture tournée vers le haut, près du pied de la proie**. Lors du tir ultérieur de la radula, l'envenimation a été observé par la libération d'un excès de venin, typiquement comme un «nuage» visible, qui a été soigneusement aspiré pour éviter la dispersion. Le MV recueilli a été acidifiée (1% v / v de TFA) et à l'état congelé ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) ou lyophilisé pour une analyse ultérieure. Des portions aliquotes<sup>9</sup> d'eau de mer (blancs) ont été recueillies et traitées de manière identique. »



« **Traite de l'escargot cône molluscivore *Conus marmoreus***. A) La proie (à gauche) est placée à l'extrémité avant d'un spécimen de *Conus marmoreus* pour induire l'extension de la trompe. Un tube de centrifugeuse recouvert de parafilm et d'un morceau de tissu externe du pied de la proie est ensuite présenté à la pointe de la trompe étendue. Au contact, une radula est habituellement tirée et le venin est injecté dans le tube collecteur. Une centrifugation rapide est ensuite réalisée pour sédimenter les gouttelettes de venin au fond du tube avant le stockage à  $-20^{\circ}\text{C}$ . B) la réserve de venin brut injecté à

<sup>9</sup> Qui est contenu un nombre entier de fois dans un tout.

partir de plusieurs échantillons de *C. marmoreus*. C) la couleur blanche du venin injecté semble être due à la présence de longs granules de forme ovale de ~ 25 à 30 µm, comme on le voit sous un microscope optique (x 40)<sup>10</sup> ».

« Les animaux sont difficiles à garder en captivité. Les escargots cônes de la ferme de Bingham se compose actuellement d'un seul réservoir d'escargots d'une seule espèce, *Conus purpurascens*. Bien qu'il porte le label « Danger - escargots venimeux », à première vue, le réservoir apparaît comme s'il ne contenait que du sable brun sale. Mais Bingham appelle « escargot cône Hilton ». Il saupoudre l'eau du réservoir avec un peu d'eau aromatisé de poisson. " Où voulez-vous vous attendiez de pied ? " demande-il ? Les mollusques enfouis sentent le soupçon d'un repas et émergent au cours des deux prochaines minutes, jusqu'à ce que tous les neuf sont visibles.

#### **Crème de la crème**

Une fois que le temps de traite est terminée, la tâche suivante consiste à placer les échantillons dans un appareil de chromatographie en phase liquide à haute pression, qui sépare les toxines du venin et produit une sortie imprimée avec des pics qui correspondent à des composés individuels.

Pour Bingham, ces résultats illustrent la supériorité de l'élevage d'escargots cônes sur l'approche traditionnelle consistant à extraire les toxines de mollusques morts. Les écologistes, quant à eux, sont inquiets que la collecte des animaux à fournir comme matériel pour la recherche en neurosciences et le développement de médicaments pourraient avoir un effet néfaste sur les populations sauvages. En Octobre l'année dernière, Eric Chivian, directeur du Centre pour la santé et l'environnement mondial à la Harvard Medical School à Boston, a écrit une lettre à Science 8 exprimant son inquiétude à propos de l'utilisation excessive des escargots cône pour la recherche scientifique. "Personne ne sait vraiment le nombre d'escargots de cône qui sont tués," dit Chivian<sup>11</sup> ».

## 9 L'extraction des conotoxines du venin

Soit l'on vend le venin brut (ce qui est le plus simple). A charge aux grands laboratoires de faire l'extraction des toxines à partir du venin (la solution la plus simple pour nous). Valeur ajoutée plus faible.

Soit l'on fait l'extraction des toxines à partir du venin => Valeur ajoutée très grande (prometteuse) mais **gros investissement financier** (en **chromatographe** et **spectromètre de masse**).

#### Extractions des molécules clés (utiles) à partir du venin :

« Pour transformer une toxine en médicament, il faut d'abord caractériser cette toxine, c'est à dire trouver la forme de cette clé, afin de déterminer quelle serrure elle est capable d'activer. Pour ce faire, il faut l'isoler à partir du venin, composé de centaines de clés différentes. La besogne est ardue. Pour effectuer cette extraction, le venin brut est injecté dans un instrument - un **chromatographe** – qui va séparer les différents constituants du venin en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques comme leur charge électrique ou leur affinité pour l'eau. Cette opération sera répétée le nombre de fois nécessaire afin d'obtenir la molécule d'intérêt avec la pureté désirée.

Une fois que la toxine est isolée, la caractérisation de sa structure commence. Un autre instrument de mesure, le **spectromètre de masse**, va permettre non seulement de déterminer la masse moléculaire du composé mais également de remonter à la séquence avec laquelle les acides aminés (les perles) sont agencés au sein de la molécule (le collier).

Cette information est primordiale car elle constitue la carte d'identité de la molécule (la clé) et donne également quelques indications sur le récepteur (la serrure) qui sera ciblé par la molécule en question. Une fois la structure de la toxine obtenue, les chercheurs essayent de déterminer l'activité biologique de la toxine, c'est-à-dire de savoir quelle est la serrure qui va correspondre à la clé et quel sera l'effet de l'activation de cette serrure sur l'organisme. Pour ces tests, la toxine doit être reproduite chimiquement puisque les quantités extraites à partir des animaux venimeux sont assez faibles. Il faut, par exemple, prélever le venin de 200 à 300 veuves noires afin d'obtenir 1 mg de venin sec. Le travail de prélèvement et

---

<sup>10</sup> Cf. Deep Venomics Reveals the Mechanism for Expanded Peptide Diversity in Cone Snail Venom, <http://www.mcponline.org/content/12/2/312/F4.expansion>

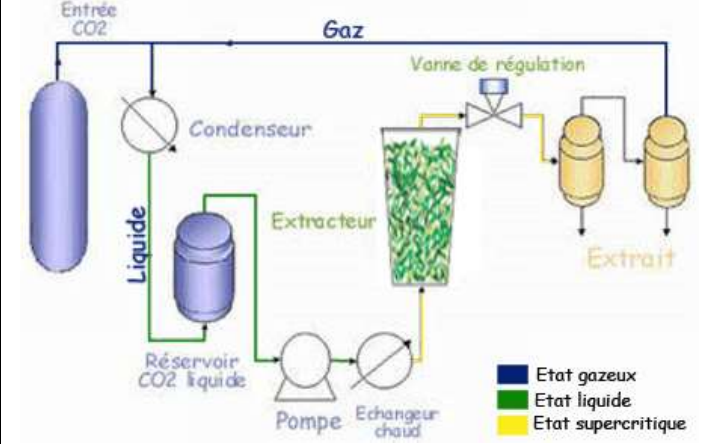
<sup>11</sup> One slip, and you're dead, Laura Nelson, Nature, <http://www.nature.com/nature/journal/v429/n6994/pdf/429798a.pdf>




d'entretien des animaux ainsi que le risque qu'ils présentent sont également des inconvénients majeurs à la production naturelle »<sup>12</sup>.

Pour faire baisser le prix de l'extraction des molécules clés ?

Suggestion : soit l'on peut imaginer l'extraction (ou l'entraînement) des conotoxines et conokines, via un fluide comme l'alcool (?) ou un autre solvant (?) ou bien l'extraction par fluide pressurisé, eau subcritique, fluide supercritique, au CO2 supercritique ou assistée par ultra-sons etc.



Processus d'extraction au CO2 supercritique  
Source : <http://tpe-huile-essentielle2013.e-monsite.com/pages/i-1/cat-5/>



Atelier d'extraction au CO2 supercritique sur le site de Grasse (Crédit : Firmenich). Source : <http://www.processalimentaire.com/Ingredients/Firmenich-mise-sur-l-extraction-au-CO2-supercritique-18700>



Un spectromètre de masse pour les analyses protéomiques

Analyses réalisées en interne : analyses organoleptiques, physico-chimiques.

Analyses réalisées en externe : chromatographie en phase gazeuse.

<sup>12</sup> Les venins d'animaux \_ nouvelle panacée ? Université de Liège, <http://reflexions.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2013-07/ath291maiechterbille.pdf>



Flacons de 1 gr pour le conditionnement des conotoxines (image de Bachem).

## 10 Qui contacter et comment mettre en place la filière

Suggestion : Il faudrait contacter les laboratoires intéressés avant, qui achètent, produisent et/ou revendent les conotoxines, pour mettre en place la filière ensemble :

**Alomone Labs Limited**<sup>13</sup> (achat venin, vente de la conotoxine), <http://www.alomone.com/>

**Sigma-Aldrich**<sup>14</sup> (vente de la conotoxine), <http://www.sigmaaldrich.com/>

**Bachem**<sup>15</sup> [production de peptides] (vente de la conotoxine), <http://www.bachem.com/>

**Chemos GmbH**<sup>16</sup> (vente de la conotoxine), <http://www.chemos.de/>

**Bioconus**, SR, Monash University, Melbourne, Australie (vente du venin pur), <http://www.bioconus.com/>

((Scientific Sales<sup>17</sup> [un revendeur], Inc. Oak Ridge, TN, <https://www.scisale.com/>))

**Bachem Americas** vend 1 mg de **Mu-Conotoxin GIIIB** à **\$1,134.95**<sup>18</sup>. Donc **Bachem** semble être le concurrent.

Idem pour **Bioconus**.

Les seuls instituts (à notre connaissance) qui étudient couramment les venins des cônes (voire les produisent ?) sont :

1) **Bioconus**, SR, Monash University, Melbourne, Australie, [info@bioconus.com](mailto:info@bioconus.com), <http://www.bioconus.com/>

2) **Institute for Molecular Bioscience** (Institut de recherche en Australie) - The University of Queensland (Brisbane).

Adresses : a) St Lucia QLD 4072, Australie, b) St Lucia, Brisbane, Australie

Téléphone : +61 7 3346 2100, Fax: +61 7 3346 2101, email : [imb@imb.uq.edu.au](mailto:imb@imb.uq.edu.au) , Site : <http://www.imb.uq.edu.au/>

(Pour l'instant, l'Institut Pasteur, <http://www.pasteur.fr/> ne semble pas faire de recherche sur les conotoxines).

## 11 L'apparence du venin

*« L'apparence du venin : des extraits de glandes à venin disséqués peuvent être opaques, blanc laiteux à jaune soufre. Le venin traité est clair, sauf si des peptides hydrophobes, tels que les S-conotoxines, sont présents. Le venin issu de la traite consiste à en large étendue des protéines et des composés moléculaires organiques de masse faible avec des peptides étant le constituant dominant ; la majeure partie du volume de venin issu de la traite est équivalent à de l'eau de mer. Le matériel lyophilisé ou lyophilisés, à la fois native (dessalée) et synthétique, peuvent être pelucheux / veloutée, électrostatique et hygrosopique dans la nature.*

*La solubilité du venin : les conotoxines / conopeptides synthétiques et extraites sont solubles dans l'eau, produisant une solution légèrement translucide qui peut mousser quand on les agite. Les venins autochtones contiennent de petites*

<sup>13</sup> Cf. a) <http://www.absave.com/products/buy-omega-conotoxin-gvia-c-300> , b) <http://www.absave.com/suppliers/405-alomone-labs-limited?page=87>

<sup>14</sup> Cf. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c1676?lang=fr&region=FR>

<sup>15</sup> [http://shop.neobits.com/bachem\\_americas\\_h\\_9015\\_1000\\_mu\\_conotoxin\\_giiib\\_bachem\\_each\\_1mg\\_1032629404.php](http://shop.neobits.com/bachem_americas_h_9015_1000_mu_conotoxin_giiib_bachem_each_1mg_1032629404.php)

<sup>16</sup> Cf. [https://www.buyersguidechem.com/chemical\\_supplier/a-Conotoxin\\_IMI](https://www.buyersguidechem.com/chemical_supplier/a-Conotoxin_IMI)

<sup>17</sup> Cf. a) <https://www.scisale.com/VWRH-9015.0500BA.html>, b) <https://www.scisale.com/VWRH-9015.1000BA.html>

<sup>18</sup> Source [http://shop.neobits.com/bachem\\_americas\\_h\\_9015\\_1000\\_mu\\_conotoxin\\_giiib\\_bachem\\_each\\_1mg\\_1032629404.php](http://shop.neobits.com/bachem_americas_h_9015_1000_mu_conotoxin_giiib_bachem_each_1mg_1032629404.php)

particules insolubles ou de granules [59-61], ceux-ci étant fortement prononcés dans venin issu de la dissection du conduit ainsi que d'autres débris cellulaires. Des extraits de venins entiers nécessitent une centrifugation et une extraction secondaire. Ce procédé conduit à un surnageant contenant un peptide translucide. Pour parvenir à une solubilité maximale, de faibles quantités de solvant organique non miscible comme l'acétonitrile (5% v / v), sont ajoutées aux solvants aqueux ; l'usage d'ultrasons [sonication] peut aider à dissoudre des matériaux peptidiques. La stabilité du venin : Lorsqu'elles sont stockées correctement dans des conditions de laboratoire, les conotoxines / conopeptides sont des composés très stables ».

## 12 Quantité de venin extraite, par la traite des cônes

Les venins issus de la traite de *Conus purpurascens* (n = 100 traites) ont été mesurées dans des plages de volume compris de **6-480µL** (moyenne ± Std Dev ; 56.21µL ± 105.21µL).

Milked venoms from *C. purpurascens* (n = 100) were measured to have volume ranges of 6–480µL (Mean ± Std Dev.; 56.21µL ± 105.21µL). Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565753/>

## Annexe : Le cône géographique, par Miranda Hall



## 13 Aire de répartition

L'escargot cône géographique, *Conus geographicus*, est indigène dans les régions tropicales et subtropicales Indo-Pacifique, a trouvé précisément le long de la rive nord de l'Australie, allant de la côte ouest (Brisbane, Queensland), central (Darwin, Territoire du Nord), et à l'est côte (Exmouth, Western Australia). Observations rares (et de décès enregistrés) ont également été signalés en Nouvelle - Calédonie. (Chadwick, 2011 ; Estival 1981 ; Walls 1978).

Régions biogéographiques : australien (originaire de), océan Indien (originaire de), océan Pacifique (originaire de).

## 14 Habitat

Escargots coniques géographiques sont le plus souvent dans la zone épipélagique sublittorale. Leur habitat environnant comprend la vie ou les récifs coralliens fragmentés, et les régions de sable dans les zones de marée. Ils sont moins fréquemment trouvés dans les eaux plus profondes. (Chadwick, 2011 ; Estival 1981 ; Lim et Wee 1992).

Régions de : l'habitat tropical

Biomes aquatiques : benthique côtier (profondeur moyenne de 7 m).

Autres caractéristiques de l'habitat : intertidal ou littoral

Profondeur :

0-200 m

0,00 à 656.17 ft

## 15 Description physique

Une coquille calcaire lisse couvre le corps mou du mollusque. La flèche de la coquille est ob-côniques (ayant une longueur inférieure ou égale à 10% de l'ensemble de la structure) avec couronnement (petites bosses) et au-dessus de l'épaule le long des bords des spires plus grandes. La flèche est concave avec des sutures lisses et un point important au sommet de la proto-conque. La spire du corps se termine par une ouverture allongée qui présente une largeur d'environ 1/3 de la largeur totale de la coquille. Les gammes de coloration de l'enveloppe extérieure de couleurs de fond de blanc, crème rose ou rose recouvertes avec des marbrures brunes ou rouges disposées en spirales horizontales le long de la spire du corps. La coquille est recouverte d'une couche jaunâtre mince de matériau à base de protéines appelé périostracum, formant des touffes sur la flèche, sur les lignes en spirale, et le long de la spire du corps, à la suite de la sculpture de la coquille. Ce revêtement de protéines donne une apparence cône rendue rugueuse.

Les caractéristiques les plus évidentes de l'escargot de cône géographique sont le pied, qui va de l'ouverture ; deux petits yeux portés sur pédoncules, et deux caractéristiques associées à leurs habitudes alimentaires : la trompe (proboscis), une saillie extensible dans la région orale qui se développe pour avaler sa proie, et le siphon, une extension du tissu du manteau, utilisés pour la chimioréception de sa proie. L'escargot cône utilise une radula, une dent creuse (logée dans la trompe) utilisée comme un harpon pour immobiliser sa proie. Des glandes à venin produisent des toxines mortelles et des enzymes digestives, et ceux-ci sont injectés dans la proie de l'escargot à travers la dent radula (Walls, 1978).

Autres caractéristiques physiques : ectotherme, hétérotherme, symétrie bilatérale, venimeux  
Dimorphisme sexuel : sexes semblables.

### Plage de poids / masse

13,3 à 62 g  
0,47 à 2,19 oz

### Masse moyenne

38,8 g  
1,37 oz

### Gamme de longueurs

70 à 150 mm  
De 2,76 à 5,91 inches

## 16 Développement

On sait très peu de l'histoire naturelle du coquillage cône de la néoténie à l'âge adulte. Après le rituel d'accouplement, des grappes de sacs d'œufs (environ 40 œufs par sac) sont extrudés et fixé sur une surface dure appropriée. Les œufs incubent dans leur capsule pendant 10 à 15 jours, avant la maturation dans le stade larvaire. Après vingt jours, les coquilles et les corps transparents sont visibles, et ils se cassent de leurs capsules et de la dérive dans le plancton sous forme de larves véligères méro-planctoniques (un stade zoo-planctonique temporaire du cycle de vie). L'alimentation des larves est inconnue, mais supposée composée d'êtres inférieurs du plancton. Seul un faible pourcentage de cône larves d'escargot survivent et se métamorphosent en juvéniles benthiques, et, encore moins, survivent pour atteindre l'âge adulte. Le taux de survie planctonique est affectée par le temps et les facteurs océanographiques tels que la température de l'eau, la salinité et les courants océaniques, ainsi que l'abondance des consommateurs secondaires dans la colonne d'eau (Cruz et al. , 1978 ; Estival 1981).

Développement - Cycle de vie : métamorphose, croissance indéterminée

## 17 Reproduction

Les observations publiées sur le comportement de reproduction ont été faites dans des aquariums et des observations directes sur les rituels amoureux ou la concurrence pour un compagnon dans la nature fait défaut. Certains chercheurs

ont émis l'hypothèse que les escargots cônes mâles peuvent présenter un comportement territorial pour s'assurer l'accès à des partenaires potentiels.

Durant la copulation, le mâle monte la femelle en utilisant son pied. Il insère environ 2/3 d'un organe en forme de ruban appelé le point (analogue à un pénis) dans l'ouverture de la femelle près de l'encoche anale. Cette position est maintenue pendant au moins 15 minutes avant le mâle escamote son point. Deux à trois jours plus tard, la femelle pond plusieurs capsules d'œufs sur une surface dure. Aucune information disponible quant à savoir si l'accouplement a lieu séparément ou à plusieurs reprises, pendant sa durée de vie (Cruz et al. , 1978 ; Estival 1981).

Système d'accouplement : monogame

La maturité sexuelle peut se produire entre 6 à 12 mois. Après l'accouplement, la femelle pond ses capsules d'œufs sur une surface dure et lisse, où ils se transforment en larves en vingt jours. (Cruz et al. , 1978 ; Estival 1981).

Principales caractéristiques de la reproduction : itéropare ; reproduction saisonnière ; gonochorique / gonochorique / dioïque (sexes séparés) ; sexuel ; fertilisation (interne) ; ovipare.

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Intervalle de reproduction</b> Les escargots cônes géographiques se reproduisent une fois par an.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Saison des amours</b> Entre Avril et Septembre quand les eaux sont chaudes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fourchette de la qualité de la progéniture</b> 1000 à 5000</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nombre moyen de descendants</b> 2500</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gammes de période de gestation</b> 2 à 3 jours</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Période de gestation moyenne</b> 3 jours</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gamme de temps de à l'indépendance</b> 15 à 25 jours</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gamme d'âges de la maturité sexuelle ou reproductrice (femelle)</b> 6 à 12 mois</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gamme d'âges de la maturité sexuelle ou reproductrice (mâle)</b> 6 à 12 mois</li></ul>

Il n'y a pas d'investissement ultérieur dans les soins parentaux après les œufs sont pondus, comme cela est le cas pour la plupart des invertébrés marins. (Cruz, et al., 1978).

Investissement parental : pas de participation des parents ; pré-social ; pré-fécondation.

## 18 Durée de vie / Longévité

Il n'y a pas de données enregistrées sur la longévité à l'état sauvage ou en captivité. (3 à 5 ans)<sup>19</sup>.

## 19 Comportement

Le cône géographique est inactif pendant la journée, il s'enterre dans le sable pour se camoufler, à la fois, pour la protection et la chasse. La nuit, les escargots sont actifs pour chasser leur nourriture. Certains chercheurs ont émis

---

<sup>19</sup> Selon cette vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=SvYnNR9byU>

l'hypothèse que les escargots cônes mâles peuvent présenter un comportement territorial destiné à protéger leur terrains de chasse (Cruz et al . , 1978 ; Johnson et Stablum 1971).

Comportements clés : nocturne ; motile ; solitaire

Gamme d'habitat :

Il n'y a pas de données enregistrées concernant les informations sur sa gamme d'habitat (Johnson et Stablum 1971).

Plateaux coralliens<sup>20</sup>.

## 20 Communication et Perception

Les trois principales méthodes de perception utilisées sont visuelles (yeux pour détecter la lumière), tactiles (en utilisant son pied) et la chimioréception (détection de produits chimiques dissous dans l'eau). Il est probable que les partenaires potentiels sont détectés en utilisant tous ces trois sens (Cruz et al . , 1978 ; Johnson et Stablum, 1971).

Canaux de communication : visuel ; tactile ; chimique

Chaînes de Perception : visuel ; tactile ; chimique

## 21 Habitudes alimentaires

*Conus geographus* est nocturne, il chasse la nuit, quand sa proie (poissons) sont moins actifs. Ils rampent sur le dessus du substrat, ou ramper tout enfoui sous le sable. Sa nourriture se compose de poissons, de petite taille (30 à 50 mm) et à des tailles moyennes (100 à 130 mm), qui entrent dans son rostre (bouche). Les grandes escargots (80 à 87 mm) sont capables de capturer et d'ingérer des poissons plus gros entre 130 et 140 mm de longueur (Cruz et al . , 1978 ; Johnson et Stablum 1971 )

Les observations montrent que les escargots chassent avec deux méthodes utilisées par d'autres espèces du genre *Conus* : la méthode du crochet et de la ligne et la méthode du filet de chasse. Dans la méthode du crochet et de la ligne, l'escargot se rapproche lentement de sa proie, en agitant sa trompe comme un leurre pour attirer le poisson avant de piquer le poisson avec sa radula. Le poissons s'agite violemment pendant quelques instants, durant lesquels est injecté un venin de excitotoxine paralysante qui rigidifie le poisson, permettant l'escargot cône à l'avalier en entier. Plusieurs heures ou jours plus tard, l'escargot régurgite les os du poisson.

Une autre méthode est le filet de chasse, dans lequel un poisson est englouti en une bouchée avant d'être harponné avec la dent radula (Chadwick, 2011 ; Cruz, et al . , 1978 ; Johnson et Stablum 1971).

Régime alimentaire primaire : carnivore ; piscivore

Aliments : des animaux ; poisson

## 22 Prédation

Les prédateurs au cours de sa période larvaire comprennent les poissons et les invertébrés nectoniques qui consomment le zooplancton. À l'âge adulte, les seuls ennemis de l'escargot cône géographique, qu'il peut craindre, sont des vertébrés consommateurs de mollusques, comme les tortues marines et les raies et les collectionneurs de coquillages humains. La dent radula sert également de mécanisme de défense contre les prédateurs potentiels. (Johnson et Stablum 1971).

Adaptations anti-prédateurs : silyllin (mystérieux) ( ?).

---

<sup>20</sup> Ibid.

Prédateurs connus : gros poissons : humains

## 23 Rôles de l'écosystème

L'escargot de cône géographique est un piscivore, donc il influence la dynamique des populations des récifs coralliens de petites espèces de poissons de l'écosystème. (Chadwick, 2011 ; Cruz, et al . , 1978 ; Johnson et Stablum 1971)

## 24 Importance économique pour les humains : Positif

Les Conantokines (« peptides dormantes ») de l'escargot de cône géographique sont un mélange complexe de peptides à chaîne courte qui affectent un certain nombre de récepteurs neuronaux chez les poissons et les mammifères. Les avantages thérapeutiques et économiques potentiels de conantokines ont un grand potentiel. Les Conantokines sont des antagonistes aux récepteurs nicotiques de l'acetylcholine (le moyen par lequel les escargots cônes paralysent leurs proies) et l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), qui (chez les humains) sont impliqués dans la réception de la douleur, les symptômes de sevrage de la drogue et de l'alcool, la mémoire et l'apprentissage. Con-G, l'une des conantokines de l'escargot cône géographique, est un analgésique puissant, en particulier pour la douleur nociceptive (douleur qui avertit le corps d'une lésion tissulaire ou d'autres dommages graves). Con-G agit spécifiquement sur le sous-type NR2B des récepteurs NMDA, ce qui signifie qu'elle est plus sélective que la morphine pour le traitement de la douleur chronique neuropathique trouvée chez des patients souffrant d'un cancer, d'arthrite, de zona, de diabète et du sida. Par conséquent, les petites doses peuvent être utilisées, et Con-G ne semble pas créer de dépendance ou d'avoir des effets secondaires dans la gamme de la dose thérapeutique, contrairement à la morphine. En outre, étant donné que les récepteurs NMDA sont impliqués dans la mémoire, les conantokines peuvent potentiellement être utilisés dans le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, et peut-être utilisé comme anticonvulsivants dans le traitement de l'épilepsie ou comme un moyen de soulager les symptômes de sevrage dus à la drogue. En outre, Con-G a été trouvé comme pouvant agir comme un agent neuroprotecteur dans le cerveau, lors d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (Jimenez, 2009 ; Livett, et al, 2004 ; Sprackland 2005)

Impacts positifs : source de médicaments ou de drogues

## 25 Importance économique pour les humains : Négatif

Les conantokines dans une piqûre peuvent tuer 15 personnes. Les symptômes comprennent une douleur atroce dans la zone pénétrée, bien pire que la piqûre d'une abeille. Comme les fondus de la douleur, l'engourdissement saisit bientôt, suivi de vertiges, de troubles de l'élocution, et une paralysie respiratoire. Le cocktail de toxine provoque une défaillance cardiovasculaire. La mort peut suivre dans une demi-heure après, mais cela est rare. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'anti-venin connu ; une pression appliquée sur la plaie, l'immobilisation et la respiration artificielle (bouche-à-bouche) sont les seuls traitements recommandés pour la victime. (Chadwick, 2011).

Il faut la transporter à l'hôpital, la ventiler en permanence et qu'elle soit en réanimation cardiopulmonaire constante.

Impacts négatifs pour l'homme : blessures (morsures ou piqûres venimeuses)

## 26 État de conservation

Cette espèce ne figure pas comme vulnérables, menacées ou en voie de disparition.

## 27 Contributeurs

Miranda Hall (auteur), San Diego Mesa College, Paul Detwiler (rédacteur en chef), San Diego Mesa College, Renee Mulcrone (rédacteur en chef), Projets spéciaux.

Ce matériel est basé sur le travail soutenu par la National Science Foundation Subventions DRL 0.089.283, DRL 0628151, 0633095 DUE, DRL 0918590 et 1122742. DUE Un soutien supplémentaire est venu de la Fondation Marisla, UM College of Literature, Science et les Arts, Musée de zoologie, et de l'information et des services de technologie.

L'équipe ADW remercie de leur soutien.

Source : Hall, M. 2011. "Conus geographus" (On-line), Animal Diversity Web. Accessed September 01, 2016 at [http://animaldiversity.org/accounts/Conus\\_geographus/](http://animaldiversity.org/accounts/Conus_geographus/)

## 28 Bibliographie / références

- [1] *Conus geographus* geography cone snail, Miranda Hall, [http://animaldiversity.org/accounts/Conus\\_geographus/](http://animaldiversity.org/accounts/Conus_geographus/)
- [2] Chadwick, A. 2011. "The Cone Snail" (On-line). Accessed June 21, 2011 at <http://www.theconesnail.com/>.
- [3] Cruz, L., G. Corpuz, B. Olivera. 1978. Mating, spawning, development and feeding habits of *Conus geographus* in captivity. *The Nautilus*, 92 (4): 150-153.
- [4] Estival, J. 1981. *Cone Shells of New Caledonia and Vanuatu*. Paris, France: Editions Du Cagou.
- Jimenez, E. 2009. Conantokins: from "sleeper" activity to drug development. *Philippine Science Letters*, 2 (1): 60-65. Accessed June 21, 2011 at <http://www.philsciletters.org/pdf/200921.pdf>.
- [5] Johnson, C., W. Stablum. 1971. Observations on the feeding behavior of *Conus geographus* (Gastropoda:Toxoglossa). *Pacific Science*, 25 (1): 109-111. Accessed June 21, 2011 at <http://scholarspace.manoa.hawaii.edu/retrieve/24289/license.txt>.
- [6] Lim, C., V. Wee. 1992. *Southeast Asia Conus: a Seashells Book*. Singapore: Seaconus Private Limited.
- Livett, B., K. Gayler, Z. Khalil. 2004. Drugs from the sea: conopeptides as potential therapeutics. *Current Medicinal Chemistry*, 11 (13): 1715-1723. Accessed June 21, 2011 at [http://grimwade.biochem.unimelb.edu.au/cone/publications/Livett\\_CMC3.pdf](http://grimwade.biochem.unimelb.edu.au/cone/publications/Livett_CMC3.pdf).
- [7] Marsh, J. 1964. *Cone Shells of the World*. Milton: Jacaranda Press.
- Sprackland, R. 2005. Toxic treasure. *Natural History*, October: 40-45. Accessed June 21, 2011 at [http://eebweb.arizona.edu/courses/Ecol437/Sprackland-NatHist\\_Toxins\\_Oct2005.pdf](http://eebweb.arizona.edu/courses/Ecol437/Sprackland-NatHist_Toxins_Oct2005.pdf).
- [8] Walls, J. 1978. *Cone Shells: A Synopsis of the Living Conidae*. Neptune City, N.J: T.F.H Publications, Inc.
- [9] H. Terlau et B. M. Olivera, « Conus venoms: a rich source of novel ion channel-targeted peptides », *Physiol. Rev.*, vol. 84, n° 1, 2004, p. 41–68 (PMID 14715910, DOI 10.1152/physrev.00020.2003).
- [10] B. M. Olivera et R. W. Teichert, « Diversity of the neurotoxic Conus peptides: a model for concerted pharmacological discovery. », *Mol Interv*, vol. 7, n° 5, 2007, p. 251–60 (PMID 17932414, DOI 10.1124/mi.7.5.7, [présentation en ligne](#)).
- [11] Issues in Proteins and Peptides Research and Application: 2011 Edition, Q. Ashton Acton, Scholarly Editions, 2012.
- [12] Diversité des toxines d'origine animale et stratégies d'ingénierie de peptides et de protéines, Dr. Frédéric DUCANCEL (CEA), Service d'ImmunoVirologie, iMETI/DSV/CEA, Fontenay-aux-Roses, 2014, [http://www.genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/conference-f-ducancel\\_12-02-14.pdf](http://www.genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/conference-f-ducancel_12-02-14.pdf)
- [13] Les venins d'animaux, nouvelle panacé ?, Université de Liège, <http://reflexions.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2013-07/ath291maiechterbille.pdf>
- [14] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Conotoxine>
- [15] <https://en.wikipedia.org/wiki/Conotoxin>



## Vidéo :

1. Cone snail feeding session at the Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, <https://www.youtube.com/watch?v=Vqb8Dc-m7NE>
2. Conus Geographus Model (le danger de ces cônes), <https://www.youtube.com/watch?v=8aprazOOvBA>
3. Brazilian Cone Snail Deadliest creatures (le danger de ces cônes), <https://www.youtube.com/watch?v=tfMY0fW8UwE>
4. Conus geographus eat crab, <https://www.youtube.com/watch?v=nZbwwALAi44>
5. World's Weirdest - Killer Cone Snail, <https://www.youtube.com/watch?v=zcBmMPJrrKk>
6. Geographus cone shell net feeding on sleeping fish, [https://www.youtube.com/watch?v=S\\_LjnwVxGL0](https://www.youtube.com/watch?v=S_LjnwVxGL0)
7. Nightmarish Sea Snail Swallows Whole Fish - Conus Feeding Monster, <https://www.youtube.com/watch?v=gcmP3B6BDo8>
8. Deadly Australian Cone Snail, <https://www.youtube.com/watch?v=0ZSYi0UQNU8>
9. Killer Cone Snails - The Nature of Science, <https://www.youtube.com/watch?v=4wihKnARrAw>
10. Le cône tueur, <https://www.youtube.com/watch?v=gZjalm2kl3w>
11. Le redoutable harpon du cône, <https://www.youtube.com/watch?v=SvYnNR9byU>

## 29 Plan

### Table des matières

1	Introduction .....	1
2	Le prix de certains venins.....	1
3	Pourquoi de tels prix ? .....	2
4	Un marché potentiel .....	2
5	Autorisation d'élevage d'animaux dangereux .....	3
5.1	Comment demander l'autorisation de détention préalable ? .....	3
5.2	Comment obtenir le certificat de capacité ? .....	3
6	Précautions .....	4
7	Comment mettre en place l'élevage du cône géographique.....	5
8	Comment extraire le venin ?.....	5
9	L'extraction des conotoxines du venin .....	8
10	Qui contacter et comment mettre en place la filière .....	10
11	L'apparence du venin.....	10
12	Quantité de venin extraite, par la traite des cônes .....	11
13	Aire de répartition.....	11
14	Habitat.....	11
15	Description physique .....	12
16	Développement.....	12
17	Reproduction .....	12
18	Durée de vie / Longévité.....	13
19	Comportement.....	13

20	Communication et Perception .....	14
21	Habitudes alimentaires .....	14
22	Prédation.....	14
23	Rôles de l'écosystème .....	15
24	Importance économique pour les humains : Positif .....	15
25	Importance économique pour les humains : Négatif .....	15
26	État de conservation .....	15
27	Contributeurs .....	16
28	Bibliographie / références.....	16
29	Plan.....	17