

Les venins d'animaux, nouvelle panacée ?



Une perle de venin tombe des crocs d'un crotale diamantin.

Araignées, serpents, scorpions, ... autant d'animaux ayant une place particulière dans l'imaginaire collectif. Fascinants, horripilants voire même terrifiants, les adjectifs ne manquent pas pour qualifier les réactions qu'ils suscitent auprès des populations. Que dire alors de la peur engendrée par leur venin. Une simple piqûre, morsure ou contact peut s'avérer extrêmement dangereux voire léthal...

13

Texte : Julien Echterbille

Photos : LANDOV (p.13), PRESSASSOCIATION (p.14),

Chromatophor (p.14), G. HAIMOVITCH/Flick'r (p.15)

Dès l'Antiquité, les premiers philosophes ont observé que certains animaux étaient capables de provoquer de violentes réactions chez les humains, après leur avoir injecté une substance très particulière: le venin. C'est l'envenimation due à la morsure de la vipère qui captiva Hippocrate au 5^e siècle avant notre ère, tandis qu'Aristote s'est très vite intéressé aux dégâts provoqués par des piqûres d'abeilles, de scorpions ou d'araignées. L'époque de la Renaissance et les progrès effectués grâce à la naissance des Sciences que sont l'anatomie et la physiologie, ont permis une rationalisation de l'étude des venins. Francisco Redi notamment décrit, à la fin du 17^e siècle, l'appareil venimeux de la vipère en distinguant le venin de la glande qui le produit. Par la suite, la description des espèces venimeuses s'est affinée avec les avancées du point de vue des techniques d'analyses.

Les venins sont plutôt comparables à des cocktails de molécules d'une grande diversité (un venin comporte généralement entre 200 et 500 composants: les toxines). Ces constituants sont essentiellement des peptides, molécules formées par un assemblage d'acides aminés, à la manière d'un collier de perles. La plupart du temps, l'animal use de son venin pour

paralyser, tuer et pré-digérer sa proie mais son rôle ne s'arrête pas là: il est également utilisé par l'animal pour intimider et se défendre de ses prédateurs. Certaines espèces venimeuses s'avèrent dangereuses pour l'Homme. Citons notamment le Taïpan australien dont une seule dose de venin (quelques dixièmes de gramme) peut tuer jusqu'à 250 000 souris ou bien encore une centaine d'hommes.

Un trousseau de millions de petites clés...

L'action des toxines de venins sur le corps humain est diverse et multiple: paralysie et tétanie, nécrose, palpitations... En effet, sur les cellules qui constituent notre corps sont présents une nuée de récepteurs biologiques, sortes de petites serrures dont les clés sont des hormones, des neurotransmetteurs, etc. produits au sein de notre organisme. Une fois la clé tournée, de nombreuses réactions se produisent comme la transmission du signal nerveux, la production d'insuline ou encore la contraction des muscles. Un venin peut, en suivant cette



Tarentule

Récupérer le venin: pas si simple !

14

I n'est pas si aisé de récupérer un venin animal. Le précieux liquide n'est pas gracieusement fourni avec le consentement de la bête. Si les massages de la glande à venin ou la morsure d'un verre surmonté d'un film plastique sont adéquats pour les scorpions et les serpents, la stimulation électrique est généralement employée pour les araignées, les abeilles ou les fourmis.

En revanche, 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.



analogie, être assimilé à un énorme trousseau de clés. L'envenimation, injection d'une multitude de clés dans l'organisme, va activer une grande quantité de serrures en même temps, dont résulte un énorme chamboulement de l'organisme de la victime.

Un intérêt majeur découle de ce mode de fonctionnement. Si toutes les clés injectées à forte dose sont dangereuses pour les victimes, chacune d'entre elles prise individuellement est capable d'activer sélectivement un unique type de serrure, dont l'effet engendré sera connu et maîtrisé. Les toxines retrouvées dans les venins animaux peuvent généralement être classées en 5 catégories:

- Les **neurotoxines** qui s'attaquent au système nerveux en bloquant la transmission nerveuse et pouvant entraîner jusqu'à l'arrêt respiratoire.
- Les **hémorragines** provoquant évidemment des hémorragies mais aussi des coagulations intravasculaires, des hémolyses, des troubles cardiaques, des nécroses,...
- Les **cytolysines** qui vont induire une rupture de la paroi cellulaire et ainsi la destruction des cellules.
- Les **hémolysines** conduisant à la destruction des globules rouges du sang.
- Les **histaminiques** provoquant une réaction immunitaire disproportionnée face au venin, induisant la mort de la proie.

Bon nombre des neurotoxines sont impliquées dans le passage des signaux nerveux responsables de la douleur. Cette dernière consiste en un flux électrique se propageant le long des nerfs de la source de la douleur vers un centre nerveux, comme le cerveau. Les peptides présents dans le venin de certains animaux (comme celui des cônes marins, des gastéropodes aquatiques) vont jouer le rôle de «feu rouge» en bloquant le signal

Derrière l'apparence sympathique d'un joli coquillage, le cône marin cache un prédateur redoutable armé d'un venin extrêmement dangereux mais doté d'un riche potentiel thérapeutique.

nerveux, entre la source de la douleur et le centre nerveux. Le signal électrique atteignant difficilement le cerveau, la sensation de douleur est alors diminuée. La toxine de venin joue alors le rôle d'un réel et efficace médicament antalgique.

De plus, étant donné que la plupart du temps, chaque clé (toxine) correspond à une serrure unique, les effets secondaires dus à l'action d'une même clé sur plusieurs types de serrures, sont réduits. En effet, la plupart des médicaments classiques sont capables d'activer plusieurs serrures en même temps et engendrent donc toute une série d'effets non désirés.

Chercher une aiguille dans une botte de foin

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 essaient de déterminer l'activité biologique de la

Des médicaments provenant des *venins animaux* ? Pas une utopie...

Et oui, ils existent déjà dans nos pharmacies ! Depuis quelques dizaines d'années, il existe un médicament traitant l'hypertension artérielle nommé *captopril* (vendu sous le nom de *Capoten*®). Ce médicament a été mis au point à partir d'une toxine issue du venin de crotale. Le principe actif mime en fait la partie de la toxine qui se lie au récepteur.

Mais il ne s'agit pas du seul exemple, le *ziconotide* (commercialisé sous le nom de *Prialt*® et autorisé en Europe depuis 2005) est une version synthétique d'une toxine de cône marin (Cône mage). Il possède une forte activité analgésique en ciblant spécifiquement des récepteurs participant à la transmission d'un signal nerveux correspondant à la douleur. Il est environ 2 000 fois plus puissant que la morphine et ne crée pas de mécanisme d'accoutumance.

Troisième exemple, l'*exénatide* (nom déposé: *Byetta*®) provenant de la salive venimeuse du monstre de Gila, un lézard vivant dans les déserts d'Amérique centrale et ayant une action thérapeutique contre le diabète de type II.

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 d'entretien des animaux ainsi que le risque qu'ils présentent sont également des inconvénients majeurs à la production naturelle.

Un secteur en plein essor grâce au projet «Venomics»

L'étude des venins est ancienne mais les concours des technologies haut débit récentes permettent de l'accélérer considérablement. La «Vénomique» est une branche scientifique encore jeune. L'Europe, jusqu'il y a peu leader dans ce domaine, a perdu cette position. La volonté de redynamiser cette recherche

sur le Vieux Continent a mené au regroupement de plusieurs laboratoires. L'importance de la spectrométrie de masse pour la caractérisation des toxines a naturellement amené le *Laboratoire de Spectrométrie de Masse* de l'Université de Liège (Professeurs Edwin De Pauw et Loïc Quinton) à participer à cette initiative. Un projet a été soumis et accepté en réponse aux appels du 7^e programme-cadre de la Commission européenne avec pour nom «Venomics». L'ULg est responsable de la caractérisation de la séquence des toxines.

Le Dr Pierre Escoubas, coordinateur du projet explique: «Ce financement nous a été octroyée dans le 7^e programme-cadre européen afin de développer une nouvelle approche dans la recherche de molécules actives dans les venins animaux. Le but est d'accélérer le processus de découverte de nouveaux médicaments. On estime à plus de 40 millions

Des toxines pour le traitement du cancer

Une toxine isolée du venin d'un scorpion vivant dans le désert tunisien à démontré un fort potentiel dans la lutte contre le cancer. Cette molécule appelée la *maurocalcine* (la clé) active un récepteur (la serrure) situé à l'intérieur des cellules. Si la toxine est couplée chimiquement à un agent anti-cancéreux tel que la *doxorubicine*, elle permet d'augmenter le pouvoir de pénétration de cette dernière à l'intérieur même de la cellule, c'est-à-dire son lieu d'action. Il en résulte une plus grande efficacité du médicament lors du traitement.



Le scorpion *maurus palmatus* du venin duquel est extrait la *maurocalcine*.

le nombre de peptides présents dans les différents venins animaux. Moins de 5 000 sont connus parmi lesquels plusieurs ont déjà montré des propriétés intéressantes. Le principal frein à leur mise en évidence est la lenteur des procédés de caractérisation, de test et de synthèse de ces molécules complexes. Les approches omiques (transcriptomique et protéomique), associées à la production des molécules les plus intéressantes en systèmes cellulaires en culture, permettront de disposer rapidement de candidats médicaments en quantité et en nombre suffisants. ■