

## CONUS, LE MOLLUSQUE DONT LE VENIN PEUT APAISER LA DOULEUR

Publié le 10 avril 2017



Le développement de médicaments à partir de venins d'animaux est un domaine en pleine expansion. Et les chercheurs belges sont particulièrement actifs dans le domaine, comme on le lira plus bas.

Le Prialt est [un exemple de ces médicaments](#). Dans ce cas, c'est du venin de cônes marins qui en est à l'origine.

Le principe actif du Prialt est le ziconotide, une oméga conotoxine utilisée pour atténuer les douleurs neuropathiques qui se retrouve dans le venin du *Conus magus*, le cône magique.

Les toxines de type oméga sont des peptides d'environ 30 acides aminés qui empêchent la pénétration de calcium dans les terminaisons nerveuses. Résultat: le message de la douleur n'est plus transmis au cerveau.



Représentation schématique du ziconotide. © Creative Commons

### Plus efficace que la morphine

Cette conotoxine a été découverte et étudiée dans les années 1980 dans le laboratoire de

Baldomero Olivera, de l'Université de l'Utah. Vingt-cinq ans plus tard, elle est enfin commercialisée sous sa forme synthétique. Ses atouts ? Elle est dix fois plus efficace que la morphine.

Le Dr Aude Violette est directrice scientifique du [laboratoire belge Alphabiotoxine spécialisé dans la production et la distribution de venins d'animaux pour la recherche](#) et l'industrie pharmaceutique. Depuis peu, l'entreprise s'intéresse également aux animaux marins, dont les cônes marins.

« L'intérêt de ce produit est de pouvoir traiter des douleurs difficiles à atteindre avec des analgésiques traditionnels ou dans le cas de pathologies chroniques », estime-t-elle.


## Atténuer les douleurs liées à la chimiothérapie

« La morphine fonctionne très bien pour les douleurs aiguës, mais les patients y deviennent de plus en plus résistants au fil du temps. Ses effets secondaires peuvent devenir intolérables. Le ziconotide présente une alternative à la morphine». Seule contrainte : la molécule doit être injectée par voie intrathécale, c'est-à-dire dans le fluide cérébro-spinal (dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière) ».

« Ce type d'analgésique peut, par exemple, aider à combattre la douleur consécutive à la chimiothérapie qui provoque des douleurs chroniques ».

## Etudes préliminaires en Australie et en France

Le Dr Sébastien Dutertre est chercheur au CNRS à l'université de Montpellier au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron. Il étudie les animaux marins, dont les cônes marins, leur comportement et les propriétés de leur venin. C'est lui qui, en 2014, a découvert, lors d'un post-doctorat à l'université du Queensland de Brisbane, Australie, que les cônes marins disposaient non pas d'un venin type « tout usage », mais d'une batterie de toxines sur la base de laquelle ils peuvent composer des cocktails adaptés à la situation.

 « On s'est aperçu que certaines espèces de cônes injectent un mélange de Conus magus, le cône toxines lorsqu'elles attaquent une proie, mais que la composition de ce venin magicien © Creative Commons est différente s'il est injecté dans un but défensif. » Chaque toxine pourrait éventuellement donner naissance à un nouveau médicament. Un travail bien en amont des applications pharmaceutiques.

## Une séance de « traite » pour récolter le venin

À Montroeuil, Alphabiotoxine est à la fois éleveur de cônes et producteur de venins. La récolte sur les animaux s'appelle la « traite » ou « milking ».

« Pour prélever le venin, on attire le cône à l'aide d'un leurre que l'on place juste devant un tube en plastique. L'ouverture de celui-ci est recouverte d'une membrane. Il pique dans la membrane en traversant le leurre avec sa radula, sorte de harpon propulsé à grande vitesse à partir d'un organe spécialisé, le proboscis. Une autre méthode de prélèvement consiste à disséquer les glandes - de longs tubes - qui produisent ce venin et le récolter », explique Aude Violette.



Capture d'écran d'une vidéo de récolte de venin d'un spécimen de Conus consors. On distingue la radula du cône qui perce la membrane du tube © Sébastien Dutertre

Les venins sont une banque de candidats médicaments assez importante. Les quantités disponibles étant souvent réduites, les laboratoires sont obligés de les synthétiser.

## Spectroscopie de masse à l'Université de Liège

Alphabiotoxine est à même de fournir des chercheurs comme le Dr Sébastien Dutertre, ou encore le Dr Loïc Quinton, chargé de Cours au sein du Département de Chimie de la Faculté des Sciences de l'ULg.

Il étudie la composition des toxines par chromatographie et spectrométrie de masse. Grâce à son travail et celui de son [laboratoire de spectrométrie de masse](#), les entreprises pharmaceutiques peuvent s'assurer des effets d'une toxine et lancer le développement d'un médicament.

Contrairement à Sébastien Dutertre qui étudie le fonctionnement des toxines produites par Conus magus, Loïc Quinton s'intéresse à leur caractérisation structurale.

## Déterminer les fractions intéressantes

La chromatographie est une technique qui permet de séparer les composés en fonction de leurs comportements, paramètres ou propriétés. Pour isoler une molécule, et pour plus d'efficacité, on travaille de manière bidimensionnelle. Premièrement les molécules - qui sont parfois plusieurs centaines - sont séparées en fonction d'une de leurs propriétés physico-chimiques (par exemple l'hydrophobicité). Elles sont ensuite isolées en fonction d'une seconde propriété physico-chimique, orthogonale à la première (par exemple, leur charge) », explique-t-il .

Il est déjà possible, à cette étape de déterminer quelles sont les fractions qui ont une activité biologique intéressante pour le développement de médicaments. Une fois ces molécules sélectionnées, on ne connaît cependant ni leur masse, ni leur structure.

« La spectrométrie de masse permet de les « peser » et donc de les différencier. Ensuite, on va établir la séquence de ces composés, via la spectrométrie de masse en tandem. On casse les toxines en morceaux et on peut reproduire la séquence, un peu comme un puzzle. Cela fait, on est capable de les synthétiser en quantités suffisantes pour déterminer plus finement leur activité biologique et, le cas échéant, d'exploiter cette activité pour en faire des médicaments. »

## La collaboration des entreprises pharmaceutiques

Les grandes entreprises pharmaceutiques sont intéressées par ces molécules. Un exemple, en France, [Sanofi](#) travaille en collaboration avec le laboratoire spécialisé [Smartox Biotechnology](#).

Cette petite entreprise française va un cran plus loin qu'Alphabiotoxine. Elle purifie les toxines et la synthétise, prenant alors le rôle de Loïc Quinton et son équipe. Mais la différence réside en l'objectif, qui est de les revendre et non de les étudier finement.

Une fois les atouts thérapeutiques de ces toxines confirmés, on entre dans un travail de « modélisation » de la structure des peptides pour obtenir une sorte de version améliorée, qui correspond exactement à ce que l'entreprise désire obtenir.

## Tests classiques de validation comme pour tout nouveau médicament

À partir du moment où le produit est jugé apte à la commercialisation, celle-ci se déroule exactement comme pour n'importe quel autre médicament, non issu d'une matière organique. Le produit entre alors en phase préclinique, une étude sur des animaux évalue la toxicité du produit et confirme l'activité biologique. Ensuite, le produit passe en phase clinique : l'entreprise qui va développer le médicament évalue d'abord la tolérabilité de sujets sains pour identifier d'éventuels effets secondaires ; ensuite sur des sujets malades volontaires pour tester l'efficacité de la molécule.

Si les effets sont concluants, les tests sont réalisés à très grande échelle. Cette étape coûte cher et prend beaucoup de temps, mais est essentielle pour s'assurer de l'efficacité du candidat-médicament. Ce n'est qu'après ces examens concluants que le produit peut être commercialisé. C'est ainsi que le Prialt est apparu sur le marché.

De nombreuses conotoxines, ainsi que d'autres peptides contenus dans les venins, sont à l'étude actuellement. Elles permettront peut-être un jour de développer de nouveaux médicaments.