

Des venins aux vertus thérapeutiques

BIOTECHNOLOGIES | Dans le cadre d'un projet européen nommé Venomics, des chercheurs étudient le mode d'action de toxines animales dans l'espoir de mettre au point de nouveaux médicaments

VAHÉ TER MINASSIAN

Pierre Escoubas n'aime pas alimenter les fantasmes que suscite souvent son métier de spécialiste des venins. Quand on l'interroge sur la plus grande peur que lui ait occasionnée son activité professionnelle, ce biologiste issu de la recherche universitaire commence par déclarer que la manipulation de serpents, d'araignées et autres guêpes et cônes, n'est pas « si risquée » pour qui en a pris l'habitude. Puis, il marque une pause. Et finit par avouer avoir ressenti « un certain malaise » le jour où, il y a quelques années, au Japon, on lui a livré en vrac, 50 scorpions vivants « gros comme une main », dans un vieux sac en jute. « Je suis resté un long moment à me demander comment j'allais attraper ces bestioles une par une ! », confie-t-il.

PDG de VenomeTech, une « spin-off » (scission) du CNRS et de l'université de Nice - Sophia-Antipolis, il exerce le rôle de coordinateur du projet de recherche européen « Venomics », consacré à l'intérêt thérapeutique des venins d'animaux. Des substances faites pour chasser et pour se défendre, bref pour tuer ? En faire des médicaments ? Mais pourquoi, donc ?

« Avant tout, explique le biologiste, parce que ces cocktails de plusieurs centaines de molécules, que l'on retrouve chez plus de 173 000 espèces, ont été sélectionnés, au cours de l'évolution, pour s'attaquer aux cellules bien précises d'une proie. »

« Ces cocktails de molécules ont été sélectionnés, au cours de l'évolution, pour s'attaquer aux cellules bien précises d'une proie »

PIERRE ESCOUBAS
PDG de VenomeTech

Pour produire leurs effets neurotoxiques, cardiotoxiques ou hemotoxiques, certains peptides, ces mini-protéines faites de dix à cent acides aminés constitutifs à 90% de la matière sèche d'un venin, se fixent sur les récepteurs ou les canaux ioniques des cellules et modifient les fonctions de ces dernières ou bloquent leur production.

Un mode d'action, une affinité et une spécificité qui, transposés au domaine pharmaceutique, permettraient d'imaginer de nouveaux médicaments, plus ciblés et aux effets secondaires réduits, pour les traitements de la douleur ou de pathologies comme le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires...

En octobre 2012, des chercheurs de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Valbonne (Alpes-



Collecte du venin d'une mygale, dans le cadre du projet européen Venomics. Sur 43 millions de toxines animales, 3 500 à peine sont connues.

PIERRE ESCOUBAS/VENOMICS

Maritimes) ont ainsi pu mettre en évidence les propriétés analgésiques d'une protéine du venin du mamba noir (*Le Monde* du 6 octobre 2012). Et une équipe américaine vient, cette semaine, d'annoncer dans *PNAS* que certaines anémones de mer produisent une toxine très prometteuse pour le traitement de l'obésité !

Certes, les animaux ne sont pas les seuls organismes vivants à produire des toxines : nul besoin d'être doté de crochets, de dards ou de harpons pour en fabriquer ! Et il est vrai qu'en raison d'un coût de production trop élevé et de problèmes d'immunogénicité qu'ils ont longtemps posés, les peptides inspirant des médicaments sont encore rares.

« Mais, à l'inverse, les toxines issues de bactéries sont souvent des protéines trop grosses et trop complexes pour être synthétisées artificiellement », explique Frédéric Ducancel, ingénieur-chercheur au Commissariat à l'énergie atomique (CEA) à Saclay (Essonne), impliqué dans Venomics. Et celles provenant des végétaux sont moins diversifiées ou les organes qui les génèrent plus difficiles à localiser qu'un sac ou qu'un tube à venin chez un serpent ou un cône. Enfin, si la fabrication par des méthodes chimiques des petites molécules auxquelles l'industrie pharmaceutique fait habituellement appel reste plus aisée que celles des peptides, les progrès dans le domaine des biotechnologies pourraient changer la donne.

Une soixantaine de médicaments « peptidiques » existaient déjà en 2010 sur le marché, dont cinq issus d'animaux. L'un d'entre eux, le Byet-

tea, prescrit pour le traitement du diabète de type 2, tiré de la salive du « monstre de Gila », un saurien mexicain, figure même parmi les blockbusters, avec des ventes dépassant... le milliard de dollars !

Le but de Venomics est de doper la recherche sur ces toxines animales, dont 3 500 à peine sont connues sur un total estimé à plus de 43 millions. Réunissant huit partenaires dans cinq pays dont, pour la France, VenomeTech, le CEA à Saclay, l'université de la Méditerranée et la société Vitamib, ce projet de 6 millions d'euros sur quatre ans, lancé en 2011, vise à analyser, par des techniques complexes de « protéomique » et de « transcriptomique », le venin de 200 espèces.

Et cela, afin d'élaborer une banque de données de 50 000 peptides dont 10 000 seront, ensuite, synthétisés par des moyens chimiques ou par des procédés de génie génétique consistant à les faire produire par des bactéries. L'objectif final, explique Denis Servent, chercheur au CEA à Saclay, est « d'en tester certains de façon à établir leur intérêt pour le traitement du diabète, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires ».

Pour l'heure, l'équipe a achevé l'analyse du venin d'une vingtaine de serpents, d'araignées, de cônes, de scorpions et de guêpes. Elle met la dernière main à ses protocoles de synthèse en s'exerçant sur une centaine de toxines connues. Et est optimiste quant à sa capacité à démarrer, dans les temps, la production de peptides. Mais avant d'en arriver là, encore faut-il disposer du matériel biologique en quantités

suffisantes. Ce qui, on s'en doute, n'est pas si aisé ! Il s'agit, en effet, de constituer une bibliothèque d'échantillons de 500 espèces différentes parmi les plus dangereuses : serpents, araignées, cônes, scorpions, hyménoptères, voire organismes marins et fourmis.

L'idée étant d'étudier la plus grande variété possible d'animaux venimeux et de laisser le choix aux chercheurs. D'où un intense travail de collecte, non seulement de venins, mais aussi de spécimens vivants. Puisque certaines analyses comme le génotypage et la « transcriptomique », qui analysent les ARN codés par l'ADN, nécessitent des prélèvements de muscles et de glandes à venins.

Deux expéditions en Guyane, une autre à Mayotte et une dernière, en mai, en Polynésie française ont été organisées dans le but d'enrichir cette collection dont sont exclues les espèces protégées. Mais ces déplacements sur le terrain ne constituent qu'un dernier recours. Pour le comprendre, le mieux est de se rendre par un matin pluvieux chez Alphabiotoxine, à Montrœul-au-Bois, un petit village belge situé près de Lille.

Cette société, l'une des trois spécialisées en Europe dans la production de venins, dispose de plus de 300 références dans son catalogue. Elle a été chargée par Venomics de s'occuper de certains serpents, car il était hors de question pour l'équipe d'aller les manipuler dans leur habitat naturel. Au milieu des piles de boîtes en plastique, des terrariums et des aquariums occupés par des centaines de bêtes inquiétantes, son directeur, Rudy Fourmy, un éton-

nant personnage vivant dans la crainte perpétuelle d'un choc anaphylactique, une réaction allergique susceptible d'être provoquée par la respiration quotidienne de vapeurs de venin, explique que le marché des animaux exotiques fournit les espèces adéquates en abondance.

Toutefois, la production de venin est, elle, incontestablement, une activité à temps plein. « Un crotale diamanta fournit en une seule traite 500 mg de venin sec, explique-t-il. Mais pour certaines petites araignées comme les Phidippus, il faut des centaines de traites pour obtenir 1 milligramme. »

Un empoisonnant travail de bénédictin, certes. Mais qui pourrait être ô combien bénéfique !

Une quête encadrée de ressources naturelles

Le prélèvement d'échantillons d'animaux sauvages est une activité très encadrée, y compris en France. Pour monter sa dernière expédition, qui a eu lieu du 27 avril au 12 mai à Tahiti et sur l'atoll de Makemo (archipel des Tuamotu), l'équipe de « Venomics » a dû signer une convention avec la délégation à la recherche en Polynésie française et s'engager à communiquer sur le résultat de ses travaux afin d'obtenir l'autorisation de démarrer sa collecte. Cette démarche administrative longue et fastidieuse n'a pas, pour autant, entravé le succès de l'opération. 770 cônes venimeux de 32 espèces ont, en effet, pu être récoltés et disséqués dans les locaux du centre de l'Institut de recherche pour le développement de Papeete.

Les pilules avec un œstrogène naturel ne sont pas sans risques

Une étude danoise montre que ces contraceptifs parfois présentés comme « bio » augmentent les cas de thrombose veineuse

SANDRINE CABUT

Les pilules contraceptives contenant un œstrogène naturel multiplieraient par 4,7 le risque de thrombose veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire), soit un niveau de risque intermédiaire entre celui des œstrogènes de 2^e et de 3^e générations. Telle est la conclusion d'une étude danoise présentée, le 24 mai à Copenhague, lors de la première « conférence mondiale sur les questions de santé relatives à la reproduction, la sexualité et la contraception ».

« Nos données, qui sont les premières à documenter les risques thrombo-emboliques de ces nouveaux contraceptifs dans la population, suggèrent aussi qu'ils n'entraînent pas un sur-risque d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde », précise Ojvind Lidgaard (hôpital universitaire de Copenhague). Expert mondial sur ces sujets, le médecin danois ajoute que son étude, dont le recul n'est que de trois ans, sera actualisée, chaque année, pour augmenter sa puissance statistique et affiner les estimations.

Les thromboses veineuses ou artérielles sont une complication

rare mais grave des contraceptifs. Il est admis que le risque de phlébite est deux fois plus élevé avec les pilules ayant pour progestatif du désogestrel ou du gestodène (3^e génération) ou bien de la drospirénone (4^e génération) qu'avec celles à base de lévonorgestrel (2^e génération).

« Données précoces »

En valeur absolue, le nombre attendu de cas de phlébites est de 0,5 à 1 cas par an pour 10 000 femmes sans contraception. Il est de 2 cas par an pour 10 000 chez celles utilisant une pilule de 2^e génération, et de 3 à 4 par an pour 10 000

chez celles sous contraceptif de 3^e génération ou à base de drospirénone (4^e génération). Depuis quelques mois, les médecins sont invités à privilégier systématiquement les pilules de 1^{re} ou 2^e génération, ce qui a entraîné une forte baisse des ventes des celles de 3^e et 4^e générations.

Arrivés depuis moins de quatre ans sur le marché, les contraceptifs avec un œstrogène naturel, l'estradiol, ont été parfois présentés comme des pilules « bio », qui pourraient être mieux tolérées sur le plan métabolique et vasculaire. En France, deux sont commercialisées : Qlaira (laboratoire Bayer) et

Zoely (Théramex). Pour les autorités sanitaires, elles sont assimilées à des pilules de 4^e génération.

Grâce à des registres nationaux, qui enregistrent de façon exhaustive de nombreuses données (ventes de médicaments, cas de maladies...) et qui peuvent être croisés entre eux, Ojvind Lidgaard et ses collègues ont analysé les cas de thromboses veineuses ou artérielles survenus, entre 2001 et 2012, chez les Danoises de 15 à 49 ans.

Parmi les 4 184 cas de phlébites recensés sur cette période, cinq concernaient des utilisatrices de la pilule Qlaira. Ce contraceptif multiplie donc par 4,7 le risque de

thrombose veineuse par rapport à une femme sans contraception, estiment les chercheurs.

Ce risque est supérieur à celui calculé pour les pilules à base de lévonorgestrel (3,3), et reste inférieur à celui des anneaux vaginaux (6,1) et des patches (6,8).

« C'est une étude bien faite, par quelqu'un qui fait référence dans ce domaine, commente le pharmaco-épidémiologiste Bernard Bégaud (Inserm, université de Bordeaux). Les résultats ne sont pas surprenants, mais leur portée est limitée par le fait qu'ils agissent de données précoces, obtenues peu après la commercialisation. »