

La médecine se pique de venin

BIOLOGIE | Un programme européen a synthétisé des peptides inspirés de ceux produits par des animaux venimeux, dans l'espoir de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques

VAHÉ TER MINASSIAN

Et voilà le résultat! Gilles Nicolas montre des dizaines de boîtes métalliques entassées dans un réfrigérateur. Des «plaques 96 puits» utilisées pour conserver et tester l'ensemble des échantillons que son équipe européenne a fabriqué en quatre ans. Des «toxines animales», des miniprotéines entrant dans la composition des substances les plus dangereuses conçues par Mère Nature. Des sécrétions faites pour paralyser, étouffer ou tuer! «Le réfrigérateur en contient plus de 4 000, issues de 201 espèces venimeuses: serpents araignées, cônes de mer...», annonce Gilles Nicolas.

Chercheur au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), à Saclay, il est le coordinateur du projet européen Venomics, qui étudie l'usage thérapeutique des venins d'animaux. Lancé voilà quatre ans, celui-ci s'est achevé, le 16 octobre, par une conférence de clôture destinée à la presse, dans les locaux du Muséum national d'histoire naturelle, à Paris. L'occasion pour les participants venus de toute l'Europe de réaliser un bilan de leurs activités et d'évoquer quelques pistes pour l'avenir.

Faire des médicaments à partir de substances servant à attaquer une proie ou à se défendre contre un ennemi? L'idée n'est pas nouvelle. «Pour produire leurs effets neurotoxiques, cardiotoxiques ou hémotoxiques, les venins agissent sur des cellules précises des organismes vivants par l'intermédiaire de peptides», rappelle Gilles Nicolas. Ces miniprotéines, faites de 10 à 100 acides aminés, constituent 90 % de la matière sèche de ces cocktails où elles se comptent par centaines. Certaines sont capables de se fixer sur les récepteurs et les canaux ioniques des cellules et de modifier leurs fonctions ou de bloquer leur production.

Une affinité, une spécificité et un mode d'action qui pourraient être mis à profit par l'industrie pharmaceutique, afin d'élaborer de nouveaux traitements plus ciblés et aux effets secondaires réduits, pour traiter la douleur ou des pathologies comme le diabète, le cancer ou les maladies cardio-vasculaires...

Certes, en raison des coûts élevés de production, de la complexité des procédés de fabrication et des problèmes d'«immunogénicité» qu'ils ont longtemps posés, les médicaments peptidiques sont encore rares sur le marché. En 2010, ils étaient à



Le mamba vert est un serpent venimeux d'Afrique de l'Est. CÉDRIC VANSELLINGEN

peine une soixantaine, dont cinq seulement étaient issus d'animaux. Mais, estime Gilles Nicolas, «le recours aux biotechnologies pourrait changer la situation». D'autant que le jeu semble en valoir la chandelle. Tiré de la salive d'un saurien mexicain, le monstre de Gila, le Byetta, prescrit pour le traitement du diabète de type 2, figure parmi les blockbusters de l'industrie pharmaceutique, avec des ventes dépassant le milliard de dollars!

L'objectif de Venomics était de faire progresser la recherche sur ces «toxines animales», présentes chez 173 000 espèces, et dont 7 500, sur un total estimé à plus de 43 millions, sont connues. Plus précisément, ce projet financé à hauteur de 6 millions d'euros, impliquant sept partenaires dans cinq pays, dont pour la France le CEA, l'université de la Méditerranée et la société Absiskey, s'était fixé pour but de séquencer les peptides contenus dans les venins de 201 types d'animaux différents, puis de les produire individuellement. L'objectif étant de constituer une bibliothèque d'échantillons testables par un industriel de la pharmacie.

Mais avant d'en arriver là, un long chemin attendait les chercheurs. Il leur a fallu, tout d'abord, se procurer la matière première nécessaire à leurs études. Des venins et des glandes à

venin, issus d'une large variété d'animaux, souvent exotiques et peu réputés pour leur docilité. «Deux expéditions en Guyane, une autre à Mayotte et une dernière en Polynésie française ont été consacrées à la récolte d'insectes, de myriapodes, de cônes et de mollusques Terebridae», raconte Frédéric Ducancel, du CEA-Saclay, qui a donné de sa personne en

deux techniques complémentaires, hautement complexes, de «protéomique» et de «transcriptomique». De cette banque de 25 000 peptides, 4 000 ont par la suite été synthétisés par des méthodes chimiques, ou encore, raconte Renaud Vincentelli, de l'université d'Aix-Marseille, «en faisant appel à des procédés d'expression recombinante» qui consistent à les faire produire par des bactéries.

Enfin, même si tel n'était pas l'objectif premier de Venomics, les biologistes ont réussi à établir, par des méthodes de criblage à haut débit, qu'une trentaine de ces miniprotéines présentaient des affinités avec certains récepteurs cellulaires et donc étaient à même d'intéresser l'industrie pharmaceutique.

Un énorme travail qui, plaide Gilles Nicolas, «mériterait une suite». «On pourrait imaginer la mise en place d'un nouveau projet européen consacré à l'exploitation scientifique de ces données. Afin de comprendre, par exemple, pourquoi au sein d'une même espèce de cône des individus produisent des venins différents selon leur stade de développement ou la région qu'ils occupent», explique le chercheur. Il pourrait avoir aussi pour but d'agrandir la banque de toxines afin de la rendre attractive sur le marché de l'industrie pharmaceutique. ■

La douleur, ou encore le diabète, le cancer, les maladies cardiovasculaires... pourraient bénéficier de nouveaux traitements

réalisant des plongées sur l'atoll de Makemo (Polynésie). «Le reste, serpents, scorpions, araignées, lézards, abeilles, scolopendres, fourmis, anémones de mer, poissons-pierres et raies, a été fourni par des éleveurs amateurs, et par Alphabiotoxine, une société spécialisée, basée en Belgique.»

Puis l'équipe s'est attaquée à l'analyse de ce matériel, en recourant à