

Vipères, crotales, cobras... Les venins tuent mais peuvent aussi soigner

Publié: 29 novembre 2018, 20:49 CET

Jean-Philippe Chippaux

Médecin et docteur en santé publique, Institut de recherche pour le développement (IRD)

DOI

<https://doi.org/10.64628/AAK.cfk6yqeps>



Ophiophagus hannah, cobra royal. viperskin/Flickr, CC BY-NC-SA

<https://theconversation.com/viperes-crotales-cobras-les-venins-tuent-mais-peuvent-aussi-soigner-107573>



Nous vous proposons cet article en partenariat avec l'émission de vulgarisation scientifique quotidienne « La Tête au carré », présentée et produite par Mathieu Vidard sur France Inter. L'auteur de ce texte évoquera ses recherches dans l'émission du 30 novembre 2018 en compagnie d'Aline Richard, éditrice science et technologie pour The Conversation France.

Saviez-vous que le venin est aussi un médicament ? Il peut soigner grâce à la spécificité de ses composants qui sont de véritables scalpels moléculaires. Ils sont à l'origine d'une vingtaine de médicaments déjà commercialisés, et ce n'est qu'un début : chercheurs et cliniciens travaillent sur des toxines qui, à l'issue d'un processus long et rigoureux de recherche-développement, seront peut-être les traitements de demain.

Depuis l'Antiquité, les venins sont à la fois poisons ou remèdes, selon la dose administrée et la compétence de l'utilisateur. Cléopâtre maîtrisait les poisons végétaux et les venins animaux qu'elle expérimenta sur des condamnés à mort avant de choisir le cobra pour se suicider. Après la Renaissance, Francesco Redi (1626-1697) et Felice Fontana (1730-1805) décrivirent les effets des venins avec une approche rationnelle, fondant la « toxinologie » moderne.

Les venins ont un grand intérêt du point de vue de l'évolution. Ils servent à paralyser, tuer et digérer une proie sans avoir à la dépecer et permettent aussi de se défendre. Ils sont produits par des glandes spécialisées issues de glandes digestives, concernant les reptiles, araignées et mollusques ; génitales, pour les hyménoptères ou encore cutanées, pour les batraciens, les poissons et les monotrèmes. Enfin, le venin de scorpion ne dérive d'aucune structure connue, et sécrète des neurotoxines provenant des défensines, des protéines faisant partie du système immunitaire.



Dard d'une guêpe avec une gouttelette de venin. Wikimedia, CC BY-SA

Certains batraciens, oiseaux ou poissons assimilent et stockent des alcaloïdes de leurs proies, ce qui renforcent leurs substances venimeuses. Au cours de l'évolution, les venins ont acquis de nouvelles propriétés en capturant des gènes de cellules d'autres organes codant pour des médiateurs chimiques ou des hormones. D'où leur grande diversité, un facteur qui explique que les envenimations soient souvent graves. Mais l'étude de cette large palette de molécules et de leurs mécanismes physiopathologiques permet aussi le développement de médicaments.

Ainsi, les venins de la famille des vipères et des crotales, Viperidae, agissent sur la coagulation du sang. Induite par une plaie ou un traumatisme, la coagulation résulte de processus enzymatiques complexes au cours desquelles les plaquettes et cellules sanguines s'agglutinent en masse dans un réseau de fibrine pour constituer le caillot. Or, que se passe-t-il quand une proie se fait mordre par une vipère ? Certaines enzymes du venin (les désintégrines) bloquent l'agrégation des plaquettes sanguines de l'animal mordu, ce qui retarde et fragilise le caillot. D'autres enzymes, les hémocoagulases, rendent le sang durablement incoagulable. Enfin, dernier agent toxique, les hémorragines perforant les parois vasculaires provoquant les saignements. La proie meurt d'hémorragie mais ces protéines offrent un fort potentiel thérapeutique.

Administrées localement chez un malade, les désintégrines dissolvent les thromboses veineuses à l'origine d'embolies pulmonaires ou d'infarctus cardiaques et cérébraux. L'aggrastat (Tirofiban) et l'eptifibatide (Integrilin), respectivement extraits des venins d'*Echis carinatus*, une vipère indienne, et de *Sistrurus miliarius* un crotale nord-américain, sont utilisés pour prévenir et traiter l'occlusion des vaisseaux coronaires lors d'une chirurgie cardiaque. En cancérologie, aussi, ces molécules ont une utilité. En empêchant l'adhésion des cellules entre elles, les désintégrines s'opposent à l'implantation de métastases et à la vascularisation nécessaire à la croissance de cancers.

Colle de serpent à sonnette

La gyroxine, hémocoagulase du venin de *Crotalus durissus terrificus*, serpent à sonnette sud-américain, est utilisée comme une « colle biologique ». Appliquée localement avec une protéine coagulante, du fibrinogène de bovin, elle forme un réseau de fibrine qui arrête les saignements, comble les petites cavités et ferme les plaies. Résistante, moins intrusive que la suture par fil et résorbée en 1 à 2 semaines, la colle de fibrine crée une barrière contre l'infection et est appréciée dans les transplantations, greffes et en chirurgie plastique. Les hémocoagulases extraites du venin de crotale brésilien *Bothrops jararaca* (Botropase et Botroclot) activent localement la formation de fibrine et sont indiquées comme hémostatique local en chirurgie et odontologie.

Contre l'hypertension, le venin de la vipère sud-américaine *B. jararaca* est intéressant. Il inhibe une enzyme rénale responsable d'une vasoconstriction et de l'augmentation de la pression artérielle. Un analogue synthétique à ce venin, le captopril, est chef de file d'une classe médicamenteuse d'antihypertenseurs (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IECA) parmi les plus vendus dans le monde.

Des neurotoxines contre la douleur



Le mamba noir *Dendroaspis polylepis* en posture d'intimidation. Bill Love/Blue Chameleon Ventures/ Wikipedia, CC BY-SA

Dans les venins, on trouve des neurotoxines qui agissent sur les membranes des cellules neuromusculaires, ce qui perturbe la transmission de l'influx nerveux et affecte la motricité ou la sensibilité. On s'en sert également pour soigner. Les neurotoxines de cobras sont employées comme antispasmodiques contre les spasmes et contractures des muscles de la face ou des membres. Les mollusques marins du genre Conus ont aussi leurs venins, et leurs conotoxines sont testées dans le traitement des épilepsies. La mambalgine (extraite du mamba noir, *Dendroaspis polylepis*), l'hannalgésine (provenant du cobra royal, *Ophiophagus hannah*) et le ziconotide (isolé de *Conus magus* et commercialisé sous le nom de Prialt) sont de puissants analgésiques, substituts potentiels de la morphine sans accoutumance ni effet sur la conscience et l'éveil.

Du côté des hyménoptères, l'apamine (3 % du venin de l'abeille) favorise la diffusion dans le cerveau de la dopamine, un neuromédiateur qui régule le comportement. Dans la maladie de Parkinson, les cellules sécrétant la dopamine disparaissent progressivement, ce que compense l'administration précoce d'apamine.

Chez les lézards, l'exénatide (Byetta) du venin d'héloderme (*Heloderma horridum* et *H. suspectum*), saurien venimeux nord-américain, a les mêmes effets qu'une hormone intestinale (GLP-1) régulant la glycémie. Comme celle-ci, mais avec une durée d'action beaucoup plus longue, il stimule la production d'insuline, favorisant l'incorporation du glucose dans les cellules, et inhibe l'excrétion du glucagon, une substance qui empêche la libération de glucose par le foie. Dans le diabète de type 2, le Byetta réduit le risque d'hypoglycémie réactionnelle et la production d'hémoglobine glyquée, une substance qui diminue lorsque la glycémie a été correctement équilibrée. De plus, il ralentit la motricité gastrique, ce qui lui confère un effet « coupe-faim ». Un autre peptide homologue du GLP-1 se trouve dans le venin des monotrèmes (ornithorynques et échidnés).

Enfin, les défensines et alcaloïdes influent sur le monde microbien. On peut s'en servir pour limiter la survenue de résistances, ce qui en font de bons candidats antibiotiques. La mélitine (50 % du venin d'abeille) est un puissant inhibiteur de nombreuses bactéries, notamment les agents de la maladie de Lyme et du trachome, levures (candidose), parasites (leishmaniose, maladie de Chagas) et virus. Un gel à base de mélitine est à l'étude contre la transmission sexuelle du virus du SIDA.

D'autres substances venimeuses sont en développement pour de nouveaux médicaments. Les aléas d'approvisionnement en venins et leur structure protéique qui induit une immunité, sont des obstacles. Mais on peut aujourd'hui les contourner en réalisant la synthèse chimique de molécules homologues. Ces nouveaux produits devront apporter une réelle valeur ajoutée par rapport à ceux existant sur le marché. Les indications, le mode d'administration et le risque d'effets indésirables – sans parler du coût – seront alors soigneusement définis.