

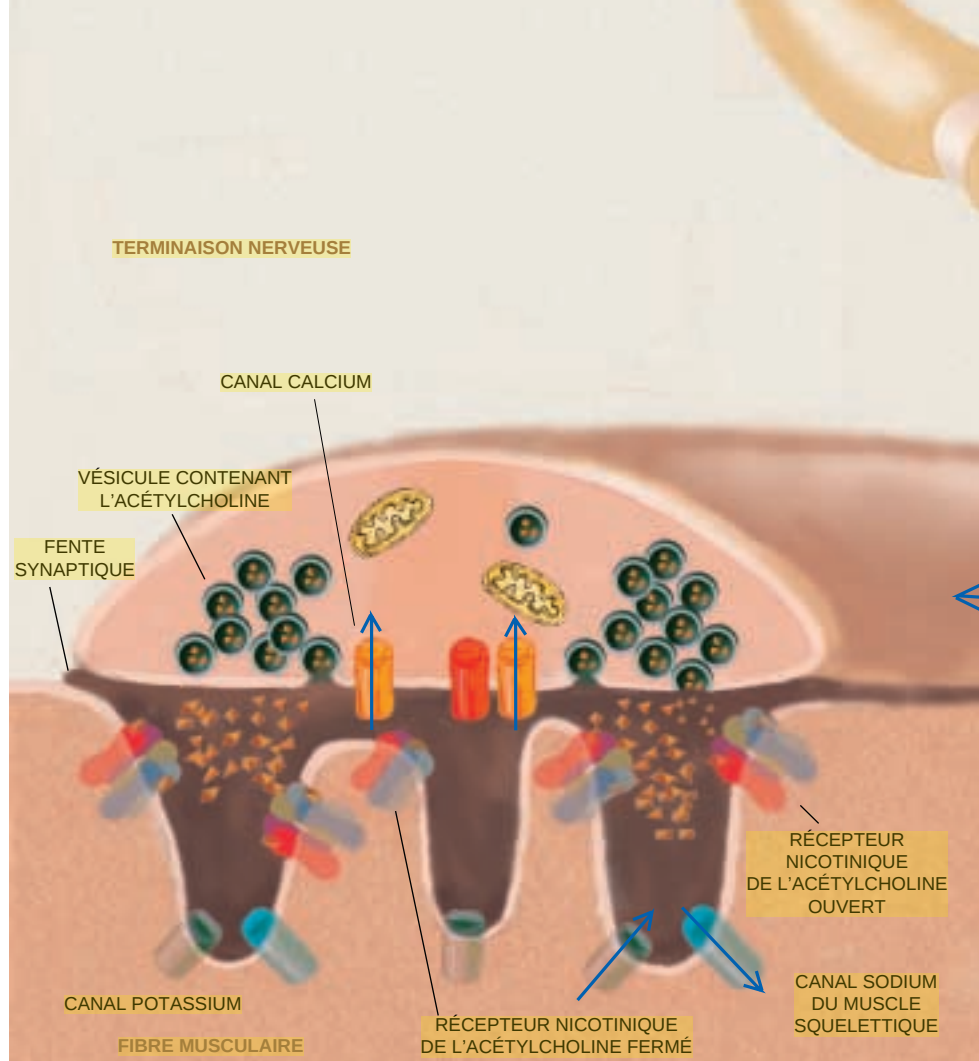
l'action de la δ -P₆A, se traduit par des contractions répétées du muscle. Selon B. Olivera, la κ -P₇A agit en synergie avec la δ -P₆A : la combinaison d'une entrée prolongée d'ions sodium et d'un blocage de la sortie des ions potassium se manifeste par une forte dépolarisation de la membrane des cellules excitables. Cela aboutit à des contractions musculaires répétées qui provoquent une tétanie (paralysie rigide) de la proie.

La paralysie flasque

Le deuxième symptôme provoqué par l'injection du venin de *Conus purpurascens* se caractérise par une paralysie flasque du poisson. Au moins trois toxines agissent en synergie pour bloquer la transmission neuromusculaire : l' α A-P₄A et la ψ -P₃E, qui bloquent toutes les deux des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, et la μ -P₃A, qui bloque les canaux sodium du muscle squelettique. Dans ce cas, les toxines n'agissent plus sur les terminaisons nerveuses (présynaptiques), mais sur les fibres musculaires (postsynaptiques). En empêchant l'acétylcholine de se fixer sur ses récepteurs, les toxines α A-P₄A et ψ -P₃E bloquent la transmission neuromusculaire. Quant à la μ -P₃A, elle inhibe les canaux sodium, bloquant ainsi directement l'émission des potentiels d'action musculaire. Ainsi, l'action simultanée de ces toxines se traduit par un blocage de la contraction musculaire, qui se caractérise par une paralysie flasque.

Comme *Conus purpurascens*, *Conus consors* utilise la technique de la pêche au harpon. Avec l'équipe de Jordi Molgo, au laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, nous avons montré que, dans le venin de *Conus consors*, il existe deux familles de conotoxines : l'une agit au niveau présynaptique en augmentant l'excitabilité des terminaisons nerveuses (l'action se traduit par un choc excitotoxique), et l'autre inhibe la transmission neuromusculaire (il en résulte une paralysie flasque).

À La Rochelle, dans le Laboratoire de synthèses et études des substances naturelles à activités biologiques, le SESNAB, dirigé par Yves Letourneux, nous avons alors isolé, à partir du venin brut de *Conus consors*, trois nouvelles conotoxines : la CcTx, la α -Cn₁A et la α -Cn₁B. La CcTx semble activer sélectivement les canaux sodium de la ter-



minaison, ce qui, par une entrée massive d'ions sodium, augmente l'excitabilité nerveuse. Cette toxine est responsable, du moins en partie, du choc excitotoxique provoqué par le venin brut de *Conus consors* (qui se manifeste par la tétanie des nageoires). Les deux conotoxines α -Cn₁A et α -Cn₁B bloquent les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et participent ainsi à l'inhibition de la transmission neuromusculaire. Ainsi, *Conus consors* et *Conus purpurascens* utilisent deux groupes de toxines. Le premier agit rapidement et tétanise la proie : le poisson est immobilisé jusqu'à l'entrée en action de l'autre groupe de conotoxines qui bloque la transmission neuromusculaire. Par cette « stratégie pharmacologique » et la morphologie élaborée de leurs dents, ces cônes optimisent leurs chances d'immobiliser leurs proies.

La pêche au filet

Le cône le plus étudié, et aussi le plus dangereux, est *Conus geographus* qui a adopté la stratégie de la pêche au filet et non pas celle du harpon. Les premières études de toxicité de son venin

ont été entreprises dès 1962 par R. Endean, de l'Université de Queensland, en Australie, mais ce n'est qu'en 1978 que l'équipe de B. Olivera a isolé la première conotoxine de type α , l' α -G₁. En plus de cette toxine, *Conus geographus* en utilise deux autres (α -G₁A, α -G₂), trois conotoxines de type μ (μ -G₃A, μ -G₃B et μ -G₃C), qui bloquent sélectivement les canaux sodium du muscle squelettique, et une conotoxine de type ω (ω -G₆A) qui inhibe les canaux calcium présynaptiques. Cette dernière conotoxine empêche donc la libération d'acétylcholine qui se produit, normalement, après l'entrée d'ions calcium. Ces conotoxines agissent en synergie afin de bloquer la transmission neuromusculaire.

La stratégie de *Conus geographus*, qui ne paralyse ses proies qu'après les avoir piégées par la bouche, ne nécessite pas de toxines telles que δ -P₆A, κ -P₇A ou CcTx. En revanche, l'équipe de B. Olivera a récemment identifié dans le venin de *Conus geographus* trois autres toxines qui agissent spécifiquement sur le système nerveux central, et non pas sur la jonction neuromusculaire : la σ -G₈A, la conantokine-G et la contulakine-G.