

## Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2020

Par

Yoann Bardieux

Né(e) le 25 mars 1995 à Saint-Junien

### Potentiels et utilisations de venin en thérapeutique

Thèse dirigée par Marion Millot

Examineurs :

M. Bertrand Courtioux, Maître de conférences

Mme. Marion Millot, Maître de conférences

Mme. Isabelle Pailler, Docteur en pharmacie





## Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2020

Par Yoann Bardieux

Né(e) le 25 mars 1995 à Saint-Junien

### Potentiels et utilisations de venin en thérapeutique

Thèse dirigée par Marion Millot

Examineurs :

M. Bertrand Courtioux, Maître de conférences

Mme. Marion Millot, Maître de conférences

Mme. Isabelle Paillet, Docteur en pharmacie



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2018

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET-POUCH</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BOUDOT** Clotilde

MICROBIOLOGIE  
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

**RIOUX** Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

**PROFESSEUR CERTIFIÉ**

**VERCELLIN** Karen

ANGLAIS

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

**DREYFUSS** Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

**MOESCH** Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

## Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à remercier M. Bertrand Courtioux pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse et d'en être le président.

Je remercie Mme Marion Millot d'avoir accepté de diriger ma thèse, d'avoir été disponible et de m'avoir fait toutes les remarques nécessaires pour la bonne rédaction de celle-ci.

Un grand merci à Isabelle Pailler pour avoir accepté de faire partie du jury et pour m'avoir beaucoup apporté tout le long de ma formation de pharmacien.

Je remercie toutes les personnes que j'ai pu croiser durant mes stages pour leur gentillesse : Véronique Duclairoir, Muriel Binet, Mélanie Javaud, Annick Autef, Lise Mars, Jean Imbert.

Je remercie ma famille de m'avoir soutenu tout le long de mes études.

Je remercie tous mes amis de la fac et d'enfance, particulièrement Dylan et Crystal qui ont toujours été là pour moi. On a passé tellement de bons moments ensemble, et il y en a encore beaucoup à venir.

Un remerciement particulier à toi Céleste. Tu m'as soutenu tout le long de mes études à la fois au niveau professionnel et personnel. Tu es à mes côtés dans tout ce que j'entreprends et je t'en remercie. Nous serons tous les deux toujours là pour nous soutenir mutuellement.

Je remercie toutes les personnes que j'ai pu oublier.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





## Table des matières

---

Introduction .....	16
I. Qu'est-ce que le venin ?.....	17
A. Définitions et rôles .....	17
B. Stratégie de défense pour dissuader les prédateurs .....	17
1. Animaux venimeux.....	17
2. Animaux vénéreux.....	17
3. Aposématisme ou signaux d'avertissement.....	18
a) Signaux visuels.....	18
b) Signaux sonores.....	19
c) Mimétisme .....	20
C. Classes et espèces concernées.....	20
1. Poissons .....	21
2. Animaux marins .....	22
3. Amphibiens .....	23
4. Reptiles.....	24
5. Arthropodes.....	25
a) Crustacés .....	25
b) Arachnides.....	25
c) Insectes .....	26
6. Oiseaux.....	27
7. Mammifères .....	28
D. Appareils venimeux .....	29
1. Crochets des serpents .....	30
a) Aglyphe .....	30
b) Opistoglyphe.....	31
c) Protéroglyphe .....	31
d) Solénoglyphe.....	31
2. Chélicères des araignées.....	31
3. Appareil venimeux des scorpions.....	32
4. Appareil venimeux des Cônes.....	33
5. Appareil venimeux des amphibiens .....	34
E. Composition des venins.....	34
1. Composés organiques .....	34
a) Enzymes.....	34
b) Toxines.....	35
c) Les alcaloïdes.....	35
d) Autres composants .....	36
2. Composés inorganiques.....	37
F. Effets sur l'organisme .....	37
1. Modes d'action .....	37
2. Principaux types d'agents toxiques de venin .....	37
a) Toxines cardioactives .....	38
b) Hémotoxines.....	38
c) Myotoxines .....	39
d) Neurotoxines .....	39

e) Toxines vasoactives .....	40
G. Mesure de la toxicité des venins.....	41
II. Recherches et développement sur les venins .....	43
A. Toxinologie .....	43
B. Du venin au médicament : quelques exemples .....	43
1. Captopril.....	43
2. Ziconotide .....	46
3. Exénatide .....	47
4. Echistatine.....	48
5. Barbourine.....	50
C. Projet européen VENOMICS.....	51
1. L'élevage.....	52
2. Récolte.....	52
3. Banque de toxines.....	53
D. Exemple de molécules en cours d'étude .....	53
1. Mambaquarétine-1 dans la Polykystose rénale .....	53
2. Venin de <i>Polybia paulista</i> .....	55
a) Présentation de <i>Polybia paulista</i> .....	55
b) Propriétés antibiotiques .....	55
c) Propriétés anticancéreuses .....	56
III. Utilisation de certains venins.....	57
A. Elaboration d'antidotes anti-venin à partir de venin .....	57
B. Comprendre des mécanismes physiologiques .....	57
C. Utilisation pour le diagnostic médical.....	60
D. Utilisation en médecine traditionnelle .....	62
1. Sangsue.....	62
2. Scorpion.....	62
3. Crapaud .....	63
E. Utilisation en homéopathie.....	63
1. Principe de similitude .....	63
2. Infinitésimalité .....	63
3. Principe de globalité .....	64
4. Exemples de souches homéopathiques issues de venin .....	64
a) <i>Lachesis mutus</i> .....	64
(1) Description .....	64
(2) Principales indications .....	64
b) <i>Vipera redi</i> .....	65
(1) Description .....	65
(2) Principales indications .....	65
c) <i>Bothrops lanceolatus</i> .....	65
(1) Description .....	65
(2) Principales indications .....	65
F. Exemple du venin d'abeille, <i>Apis mellifera</i> .....	66
1. Généralités sur l'abeille .....	66
2. Le venin comme système de défense pour les abeilles .....	67
3. La récolte du venin .....	67
4. Composition du venin (71) (70) (72) .....	67

5. Propriétés du venin d'abeille .....	69
a) Action anti-inflammatoire .....	69
b) Action immunologique.....	69
c) Action vasculaire.....	70
d) Autres propriétés .....	70
6. Usage thérapeutique .....	70
a) « Bee Venom Therapy » .....	70
(1) Vérification allergique .....	70
(2) Méthodes de piqûre .....	71
(3) Effets sur l'organisme .....	71
b) Apipuncture .....	72
c) Usage externe .....	72
d) Voie orale .....	72
e) Alyostal® .....	72
f) Homéopathie (70).....	73
7. Recherches et potentiels concernant le venin d'abeille (72) .....	73
a) Maladies neurodégénératives .....	73
(1) Maladie de Parkinson .....	73
(2) Maladie d'Alzheimer .....	74
b) Propriétés antivirales et antibactériennes.....	74
c) Propriétés anticancéreuses .....	75
G. Autres utilisations possibles des venins.....	77
Conclusion .....	79
Références bibliographiques .....	80
Annexes .....	86
Serment De Galien.....	87

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Dendrobate bleue, <i>Dendrobates azureus</i> .....	18
Figure 2 : Structure de l'épibatidine .....	19
Figure 3 : Cobra royal, <i>Ophiophagus hannah</i> .....	19
Figure 4 : Crotale diamantin, <i>Crotalus ruber</i> .....	19
Figure 5 : Couleuvre faux-coraïl, <i>Lampropeltis triangulum</i> (à gauche) et serpent coraïl de l'Arizona, <i>Micruroides euryxanthus</i> (à droite) .....	20
Figure 6 : Classification des êtres vivants animaux .....	21
Figure 7 : <i>Takifugu rubripes</i> .....	21
Figure 8 : Grande vive, <i>Trachinus draco</i> .....	22
Figure 9 : Poisson-pierre, <i>Synanceia verrucosa</i> .....	22
Figure 10 : Cône textile ou Toison d'or, <i>Conus textile</i> .....	23
Figure 11 : Structure de l' $\alpha$ -conotoxine .....	23
Figure 12 : Kokoï de Colombie, <i>Phyllobates terribilis</i> .....	24
Figure 13 : Varan de Komodo, <i>Varanus komodoensis</i> .....	24
Figure 14 : <i>Xibalbanus tulumensis</i> .....	25
Figure 15 : Veuve noire, <i>Latrodectus mactans</i> .....	25
Figure 16 : Scorpion languedocien, <i>Buthus occitanus</i> .....	26
Figure 17 : Fourmi moissonneuse, <i>Pogonomyrmex maricopa</i> .....	27
Figure 18 : Pitohui bicolore, <i>Pitohui dichrous</i> .....	27
Figure 19 : Structure de l'homobatrachotoxine .....	28
Figure 20 : Solenodon de Cuba, <i>Solenodon cubanus</i> .....	28
Figure 21 : Chauve-souris vampire commune, <i>Desmodus rotundus</i> .....	28
Figure 22 : Loris lent, <i>Nycticebus coucang</i> à gauche et Grande musaraigne, <i>Blarina brevicauda</i> à droite .....	29
Figure 23 : Ornithorynque, <i>Ornithorhynchus anatinus</i> .....	29
Figure 24 : Schéma des différents types de dentures et de crochets chez les serpents représentant les 4 catégories de serpents .....	30
Figure 25 : Exemples de chélicères d'araignées .....	32
Figure 26 : Anatomie externe de chélicères de <i>Scytodes thoracica</i> .....	32
Figure 27 : Différentes vues du telson ainsi qu'une coupe de l'ampoule venimeuse de scorpion .....	33
Figure 28 : Schéma de l'appareil venimeux de cône marin .....	33
Figure 29 : Photo de glandes parotoïdes pointées avec les flèches rouges .....	34

Figure 30 : Structure de la bufoténine (à droite) comparée à celle de la sérotonine (à gauche) .....	36
Figure 31 : Structure du LSD et analogie structurale avec celle de la sérotonine.....	36
Figure 32 : Cascade de la coagulation avec les différents facteurs intervenants .....	38
Figure 33 : Système rénine-angiotensine-aldostérone.....	44
Figure 34 : Structure du Captopril, du BPP5a et du Téproude .....	45
Figure 35 : Structure de quelques IEC dérivés du captopril : lisinopril, énalapril, périndopril et ramipril .....	45
Figure 36 : <i>Conus magus</i> .....	46
Figure 37 : structure moléculaire du ziconotide à gauche et simplifiée à droite avec l'enchaînement des acides aminés.....	46
Figure 38 : Schéma du mode d'action du ziconotide par blocage des canaux calciques.....	47
Figure 39 : Monstre de Gila, <i>Heloderma suspectum</i> .....	47
Figure 40 : Structure du GLP-1 naturellement présent chez l'homme.....	48
Figure 41 : Structure de l'exénatide et différence avec le GLP-1 .....	48
Figure 42 : Echide carénée, <i>Echis carinatus</i> .....	49
Figure 43 : Mécanisme d'action des anti-agrégants plaquettaires avec notamment le tirofiban .....	49
Figure 44 : <i>Sistrurus miliarius barbouri</i> .....	50
Figure 45 : Structure du Tirofiban et de l'Eptifibatide contenant la séquence RGD (Arg-Glu-Asp) (54) .....	51
Figure 46 : Photo de la récolte de venin d'un serpent .....	52
Figure 47 : Mécanisme d'action de la mambaquarétine--1 par antagonisme des récepteurs à la vasopressine .....	54
Figure 48 : <i>Polybia paulista</i> .....	55
Figure 49 : Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents (67) .....	61
Figure 50 : Les 3 castes composant une colonie d'abeille <i>Apis mellifera</i> (a=un faux-bourdon, b=une reine, c=une ouvrière).....	66
Figure 51 : Structure de la mellitine .....	68
Figure 52 : Principaux mécanismes d'action de la mellitine comme anticancéreux.....	76
Figure 53 : Schéma de la formation et du mode d'action de la DSNS dans une cellule .....	77
Figure 54 : <i>Hadronyche versuta</i> avec sa toile en forme d'entonnoir à droite .....	77

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Exemples de différentes neurotoxines avec le mode d'action et les principales espèces.....	40
Tableau 2 : Echelle de Hodge et Sterner.....	41
Tableau 3 : Exemple de DL <sub>50</sub> de diverses substances.....	42
Tableau 4 : Exemples de découvertes grâce à l'utilisation de venins.....	58
Tableau 5 : Exemples de tests diagnostiques avec l'origine de la toxine utilisée ainsi que le mode d'action.....	60

## Liste des abréviations

---

IBMM : Institut des Biomolécules Max Mousseron

LSD : Acide lysergique diéthylamide

DL<sub>50</sub> : Dose létale médiane

BPP : Peptides potentialisant la Bradykinine

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

FDA : Food and Drug Administration

AMM : Autorisation de mise sur le marché

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

PKD : Polykystose rénale autosomique dominante

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

V2R : Récepteur à la vasopressine de type 2

ORL : Oto-rhino-laryngologie

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

A $\beta$  : Peptides amyloïdes bêta

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

DSNS : Double nano piqûre sécurisée

## Introduction

---

La nature est pleine de ressources que l'Homme cherche à exploiter. De tous temps l'Homme a utilisé des **substances naturelles** qu'il trouvait pour **survivre** et **se soigner**. Parmi elles, les substances naturelles d'origine animale telles que les **venins** sont encore utilisées de nos jours par certaines populations ou tribus. La tribu Embera au Panama utilise le poison d'une petite grenouille, *Phyllobates terribilis*, **pour chasser**. Les membres de cette tribu enduisent leurs flèches de ce poison, ce qui permet de tuer plus facilement leurs proies ou même encore des hommes ennemis (1). La **médecine traditionnelle** chinoise utilise des décoctions de venins de serpents **depuis l'Antiquité**.

De nos jours, les substances naturelles sont toujours utilisées en thérapeutique. Mais depuis plusieurs années la **recherche** se porte sur de nouvelles molécules actives naturelles, notamment les **toxines** contenues dans les venins de nombreuses espèces. Ces toxines semblent être **spécifiques** et **puissantes en faible quantité**.

Cependant, la recherche pharmacologique sur ces venins est bien plus récente. « *Cette thématique se développe intensément seulement depuis environ une vingtaine d'années* », raconte un chercheur à l'IBMM (l'Institut des Biomolécules Max Mousseron), Sébastien Dutertre (2).

Les venins sont une source intéressante de nouvelles molécules actives, dont certaines pourraient avoir de très bonnes propriétés thérapeutiques en trouvant les **doses adaptées**. De nombreuses recherches sont en cours sur les venins avec plusieurs molécules actives identifiées, ce qui présage le développement de **nouveaux médicaments**.

Le sujet de cette thèse est développé en **trois grandes parties**. Tout d'abord je parlerai des **venins** en général avec leurs **rôles** dans la nature ainsi que leur **composition**. Dans la deuxième partie je traiterai la **recherche** sur les venins ainsi que le développement de **nouvelles thérapeutiques**. Enfin je terminerai par une dernière partie sur **l'utilisation** de certains venins en thérapeutique, en développant plus largement l'utilisation du **venin d'abeille**.



# I. Qu'est-ce que le venin ?

---

## A. Définitions et rôles

Selon le dictionnaire français Larousse, le venin est un « **liquide toxique** sécrété par les **organes** de certains animaux et certaines plantes, et pouvant être, en général, **inoculé** par **piqûre ou morsure** ». De plus, le venin est composé de **mélanges complexes** de plusieurs **substances toxiques** ainsi que **d'enzymes**. De nombreuses espèces animales en produisent. Ces substances sont sécrétées par une ou plusieurs **glandes exocrines** spécialisées, appelées **glandes venimeuses**. Ces glandes dérivent souvent de glandes digestives (3).

Le venin est **indispensable** pour la survie de certains animaux. Sans venin, ils sont incapables de se **défendre** des prédateurs potentiels ou encore tout simplement incapables de se **nourrir**. Le venin agit aussi généralement dans le but de faciliter la digestion des proies. C'est pour cette raison que ces espèces **évitent de gaspiller** leur venin. En effet, la production de venin requiert beaucoup **d'énergie et de temps** (4) (5).

Par exemple, il faut plusieurs semaines aux serpents pour renouveler leur stock de venin. Ainsi, ils évitent d'utiliser tout leur venin pour ne pas épuiser leur stock.

## B. Stratégie de défense pour dissuader les prédateurs

Avant de parler de ces mécanismes de défense, il convient de rappeler la différence entre animaux **venimeux** et **vénéneux**.

### 1. Animaux venimeux

Les animaux **venimeux** sont ceux qui possèdent des **glandes spécialisées** permettant la production de venin. Il existe les animaux venimeux « **actifs** » qui possèdent un organe ou **appareil inoculateur** permettant **d'injecter** directement le venin dans des proies ou des agresseurs. Par exemple cela peut être par **piqûre** ou par **morsure**. Ainsi ces animaux utilisent leur venin pour se **nourrir** ou pour se **défendre** (5) (6).

Il existe aussi les animaux venimeux « **passifs** », qui eux, ne possèdent que la glande productrice de venin, mais ils sont **dépourvus de dispositif d'inoculation**. Ainsi le venin ne peut pénétrer à l'intérieur d'un organisme que par **franchissement d'une muqueuse** ou par **blessure**. Ces animaux utilisent donc leur venin essentiellement pour se **défendre** des prédateurs ou agresseurs (5) (7) (8).

### 2. Animaux vénéneux

Les animaux **vénéneux** possèdent une ou plusieurs substances toxiques dans leur corps, mais ils ne disposent **pas de glandes** à venin. Ils **concentrent** dans leurs tissus des **substances toxiques** qui proviennent de leur **nourriture** habituelle ou occasionnelle. Ainsi ces animaux n'empoisonnent leur victime que lorsqu'ils sont consommés.

Par exemples certains poissons coralliens consomment des algues unicellulaires, les dinoflagellés, qui contiennent des toxines qui **se concentrent dans leur corps**. Cela leur permet de se **défendre** contre des agresseurs et de ce fait ils n'ont pratiquement aucun prédateur (5) (6) (7).

Pour ces animaux on ne parle pas vraiment de venin au sens de la définition, mais plutôt de **poison**. En effet il n'y a pas de production de toxines par une glande, mais plutôt une **accumulation par contact ou ingestion** (8). Cependant la dangerosité reste présente et de nombreux animaux utilisent **divers signaux** pour prévenir de ce danger.

### 3. Aposématisme ou signaux d'avertissement

Pour **signaler leur danger**, les animaux venimeux utilisent divers stratagèmes pour repousser les éventuels agresseurs ou prédateurs. Ces **signaux d'avertissement** s'effectuent grâce à divers mécanismes développés au cours de l'évolution. On appelle l'ensemble de ces mécanismes **l'aposématisme**, permettant ainsi à certains animaux d'envoyer un message aux éventuels prédateurs qu'ils ne sont pas comestibles ou qu'ils représentent un danger potentiel par leur toxicité (7) (8).

Il existe différents types de signaux permettant de dissuader les ennemis : des **signaux visuels, sonores** ou **chimiques**. Voici quelques exemples de mécanismes de dissuasion retrouvés dans la nature.

#### a) Signaux visuels

En ce qui concerne les signaux **visuels**, les animaux utilisent généralement des **couleurs vives** pour se signaler, mais aussi des **rayures** ou des **taches** très visibles pour les prédateurs. Les couleurs sont facilement reconnaissables dans la nature et ainsi les animaux sont facilement détectés. Par exemple, c'est le cas d'une espèce de grenouille, la **Dendrobate bleue**, *Dendrobates azureus* (figure1), qui possède une **couleur bleue vive** comme indiquée sur la photo ci-contre. C'est une espèce **très toxique** malgré sa petite taille. Cet amphibien était utilisé par certaines tribus amazoniennes dans le but d'empoisonner la pointe de leurs flèches pour la chasse.



Figure 1 : Dendrobate bleue, *Dendrobates azureus*

Dans la **peau** de cette espèce, on retrouve un composé **alcaloïde** : **l'épibatidine** (figure 2), qui agit sur le système nerveux comme **agoniste des récepteurs nicotiniques** avec un effet **analgésique puissant**. Cependant cette molécule se fixe également sur les **récepteurs muscariniques** ce qui entraîne une **paralysie** importante et rend cette molécule trop dangereuse pour être utilisée en thérapeutique. Mais des chercheurs tentent de

synthétiser des dérivés qui pourraient être utilisés pour créer de nouveaux antidotes ou de nouveaux médicaments (8) (9) (10).

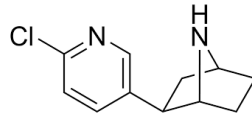


Figure 2 : Structure de l'épipatidine

Un autre mécanisme de dissuasion **visuelle** est la **posture** de l'animal. En effet dans certains cas lorsque l'animal venimeux se sent menacé, il adopte une **posture défensive** et **impressionnante** pour avertir l'ennemi. C'est notamment le cas du **Cobra royal**, *Ophiophagus hannah* (figure 3), qui adopte une posture **d'intimidation** quand il se sent menacé, comme sur la photo ci-après. Il se redresse jusqu'à 1/3 de sa longueur totale et déploie son **capuchon** autour de sa tête. Tout cela pour dissuader les ennemis de l'attaquer et en même temps les prévenir que lui aussi est un danger, car le Cobra royal possède un **venin neurotoxique** qui peut s'avérer très dangereux (7) (8).



Figure 3 : Cobra royal, *Ophiophagus hannah*

## b) Signaux sonores

Concernant les signaux **sonores**, on peut penser aux serpents aussi appelés « **serpents à sonnette** », qui sont représentés par des serpents du genre **Crotalus**, de la famille des **Viperidae**. Ces serpents possèdent à l'extrémité de leur queue une **cascabelle**, comme le **Crotale diamantin**, *Crotalus ruber* (figure 4). C'est un organe composé d'un assemblage de grandes écailles en anneau. Ce **bruiteur** est utilisé par ces serpents lorsqu'ils se sentent menacés en agitant leur queue jusqu'à 70 fois par seconde pour prévenir les éventuels agresseurs du danger que représentent ces serpents (7) (8) (11).



Figure 4 : Crotale diamantin, *Crotalus ruber*

### c) Mimétisme

Certains animaux **non venimeux** adoptent aussi certaines techniques similaires pour dissuader d'éventuels prédateurs alors qu'ils ne représentent pas de danger : c'est ce que l'on appelle le **mimétisme**.

Par exemple c'est le cas de la **Couleuvre faux-coraïl**, *Lampropeltis triangulum*, qui arbore des **couleurs très proches** des serpents coraïl qui regroupent plusieurs espèces de serpents venimeux comme le serpent coraïl de l'Arizona, *Micruroides euryxanthus*, dont les couleurs sont similaires (figure 5). De plus ce dernier possède une technique supplémentaire en cas de danger. En effet lorsqu'il se sent menacé, le serpent coraïl de l'Arizona lève sa queue et aspire de l'air dans son cloaque. Ensuite il relargue cet air avec force emettant un bruit que l'on appelle « **explosion cloacale** ».

Ce serpent possède donc plusieurs techniques pour dissuader les ennemis et pour se défendre, à la fois **visuelles** et **sonores** et copiant une autre espèce venimeuse (7) (8).



Figure 5 : Couleuvre faux-coraïl, *Lampropeltis triangulum* (à gauche) et serpent coraïl de l'Arizona, *Micruroides euryxanthus* (à droite)

### C. Classes et espèces concernées

Généralement lorsque l'on parle d'animaux venimeux, la première espèce qui vient en tête pour la majorité des personnes est le **serpent**. Mais en réalité il existe un **très grand nombre d'espèces** capables de produire du venin. Cette diversité d'espèces s'étend dans **tout le règne animal** et sur **tous les continents**, sauf quelques rares exceptions notamment pour les oiseaux. Cependant, c'est en **Australie** que l'on trouve le plus grand nombre d'espèces venimeuses ainsi que les espèces les plus venimeuses au monde.

La présence d'animaux venimeux se retrouve dans **presque toutes les classes** de la classification des êtres vivants. Cependant elle se concentre principalement dans certaines classes notamment les **poissons** et **animaux marins**, les **reptiles** et **amphibiens**, ainsi que les **arthropodes**. Il existe aussi quelques particularités pour les **oiseaux** et les **mammifères**. Toutes ces classes sont représentées dans la classification des êtres vivants ci-après (figure 6).

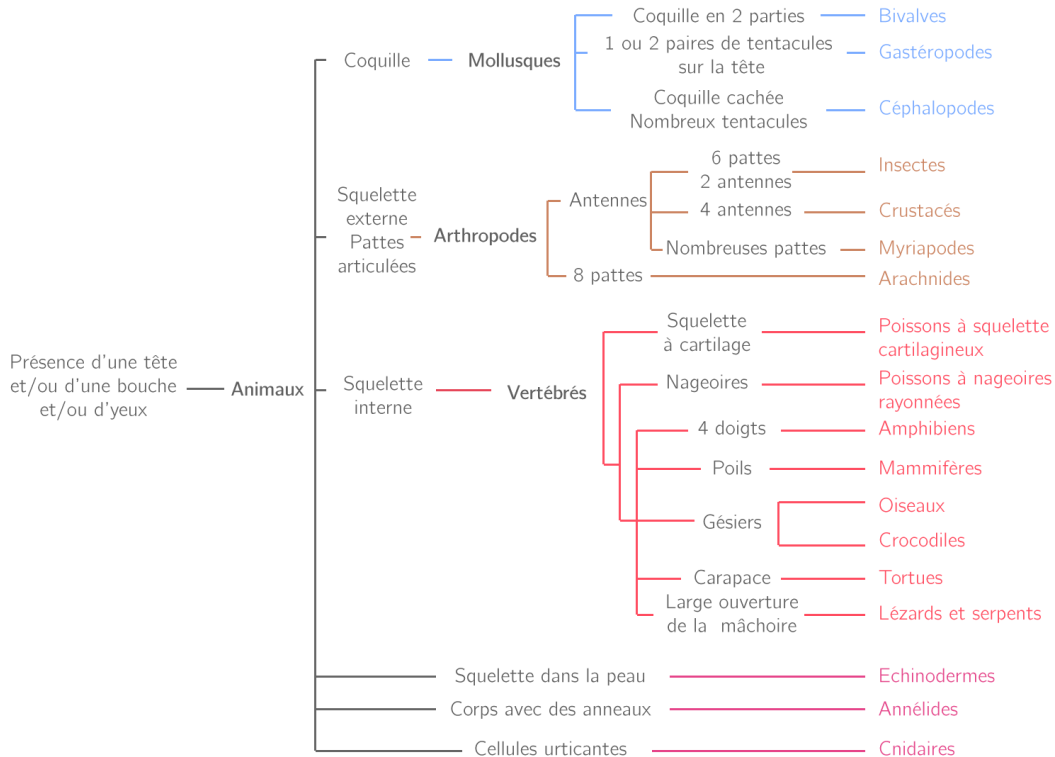


Figure 6 : Classification des êtres vivants animaux

Voici quelques exemples représentant la diversité des espèces concernées et pouvant être une source potentielle pour la recherche.

## 1. Poissons

Il existe de nombreux **poissons vénéneux** comme les **poissons-globes** de la famille des **Tétrodontidae** qui se retrouvent **toxiques lorsqu'ils sont consommés**. Les poissons de cette famille ont la capacité de se **gonfler** en cas de danger pour **augmenter leur volume** et effrayer les éventuels agresseurs. Certaines espèces du genre *Takifugu* communément appelé *Fugu* sont consommées au Japon et sont considérées comme un plat raffiné (figure 7). Cependant il y a un **fort risque d'intoxication** à la **tétradotoxine** qui peut être mortel en cas d'ingestion. C'est pour cela que seul des cuisiniers ayant une licence particulière peuvent cuisiner cette espèce. Pour pouvoir consommer ce poisson, il faut enlever certaines parties comme notamment la peau, le foie, les gonades et les intestins. Cependant, comme ce poisson acquiert sa toxicité par son alimentation, les **spécimens d'élevage** sont **dépourvus de toxicité** et peuvent être consommés en sécurité (12).



Figure 7 : *Takifugu rubripes*

Il y a aussi beaucoup de **poissons venimeux** comme par exemple les **vives** représentant la famille des **Trachinidae** (figure 8). Ces poissons possèdent une ou plusieurs **épines dorsales venimeuses**. Ils vivent la plupart du temps enfouis dans le sable et leur épine dorsale sert d'arme pour **injecter leur venin**. Leur habitat se trouve principalement sur les littoraux et donc l'Homme peut se faire piquer lorsque celui-ci marche dessus. La douleur lors de la piqûre est généralement importante (13).



Figure 8 : Grande vive, *Trachinus draco*

Les **poissons venimeux** possèdent des **épines** pour inoculer leur venin. Certains poissons utilisent des **couleurs visibles** pour prévenir leurs prédateurs ou d'autres utilisent des techniques de **camouflages** pour pouvoir surprendre leurs proies. Par exemple le **Poisson-pierre** ou Synancée, *Synanceia verrucosa* (figure 9), est un expert en camouflage, mais est pourtant considéré comme le poisson le **plus venimeux au monde**.



Figure 9 : Poisson-pierre, *Synanceia verrucosa*

Il possède de **très nombreuses épines** tout le long de ses **nageoires** pouvant administrer son venin. Ce dernier et en particulier la **très puissante verrucotoxine** induit des **troubles cardio-vasculaires** importants pouvant conduire à la mort. Cette toxine agit en **inhibant les canaux calciques** et en **ouvrant les canaux potassiques cardiaques** provoquant un effet **inotrope** et **chronotrope négatif** amenant jusqu'à un arrêt cardiaque. Le venin possède aussi une **action hypotensive** importante ainsi qu'une **action respiratoire** conduisant à un œdème pulmonaire. C'est un venin très puissant et donc très difficile à manipuler pour l'utiliser en thérapeutique pour le moment (8) (14) (15).

## 2. Animaux marins

Les mers et océans recèlent de nombreuses espèces venimeuses autres que les poissons. On peut penser aux **anémones** ou aux **méduses**, mais il existe également des **éponges**, **mollusques** et **coraux** qui produisent du venin. Par exemple les **cônes marins**

de la famille de **Conidae** (figure 10) sont des animaux très toxiques dont certains peuvent être mortels.



Figure 10 : Cône textile ou Toison d'or, *Conus textile*

Leur venin contient une famille de toxines, les **conotoxines**, qui agissent sur le **système nerveux** en modulant l'activité de certains **canaux ioniques**. De nombreuses recherches étudient cette catégorie de toxines dans le but de les utiliser en thérapeutique. Certains chercheurs ont réussi à identifier plusieurs toxines différentes dans cette famille avec notamment l' **$\alpha$ -conotoxine** (figure 11).

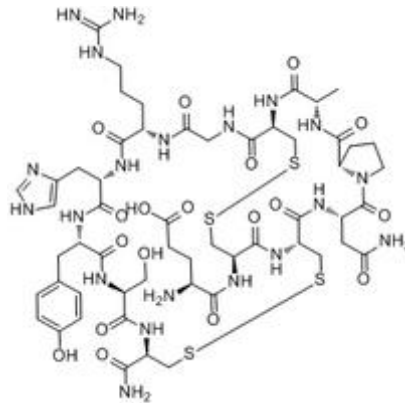


Figure 11 : Structure de l' $\alpha$ -conotoxine

Cette dernière possède des **propriétés antidouleurs** comparables à la morphine **sans facteur d'accoutumance**. Cependant il n'existe toujours pas de médicament dérivé de cette toxine, mais cette découverte permettra peut-être dans l'avenir d'élaborer un traitement pour les patients atteints de **douleurs neuropathiques** (16) (17).

### 3. Amphibiens

De nombreuses espèces de **crapauds**, **grenouilles** et **salamandres** survivent grâce aux **toxines** sécrétées à travers leur **peau** lorsqu'elles se sentent en danger. Ce sont donc des espèces **venimeuses passives**, ainsi la majorité des prédateurs se contentent de recracher l'animal toxique à cause du goût désagréable. Ces espèces sont généralement inoffensives pour l'Homme. Cependant il en existe certaines très toxiques. Par exemple le **kokoï de Colombie**, *Phyllobates terribilis* (figure 12), possède une toxine très puissante dans sa peau : la **batrachotoxine**.



Figure 12 : Kokoï de Colombie, *Phylllobates terribilis*

On estime que 0,2 mg de cette toxine peut tuer un homme. Elle agit en **ouvrant** de manière **irréversible** les **canaux sodiques** des cellules nerveuses, **empêchant** ainsi la **transmission nerveuse** notamment vers les muscles. Le cœur est donc sensible, ce qui conduit à une **insuffisance cardiaque** voire à l'arrêt cardiaque. Les chercheurs essaient de trouver un moyen d'utiliser cette molécule ou un dérivé pour les propriétés analgésiques (7) (8) (18) (19).

#### 4. Reptiles

Parmi les **reptiles**, on retrouve les **serpents**. Sur les 3000 espèces de serpents, on estime qu'il y en a environ 450 qui sont venimeuses. Pourtant chaque année, les serpents venimeux sont responsables du plus grand nombre de victimes humaines, derrière le moustique. Le **venin** des serpents est **stocké** dans des **glandes à venin** situées **derrière leurs yeux**. Il s'écoule par un petit **canal** jusqu'aux **crochets** à venin qui sont **creux** et situés dans la **mâchoire supérieure** du serpent. Le venin des serpents contient également des **enzymes** qui permettent de commencer à **digérer** les proies. Il y a de nombreuses recherches sur le venin de serpent car celui-ci est assez facile à récolter et cela permet aux chercheurs de découvrir de nouvelles molécules potentiellement utiles pour la thérapeutique (7) (8).

Outre les serpents, on retrouve aussi les **lézards**. Leur toxicité n'est pas encore complètement établie mais on sait que certaines espèces sont venimeuses, comme le **Varan de Komodo** ou le **lézard perlé**. Les lézards ne possèdent **pas de crochets** pour inoculer leur venin. Leur venin est produit par des glandes à venin situées dans la **mâchoire inférieure**, ensuite le venin se mêle à la **salive** en arrivant dans la bouche. Les lézards inoculent leur venin par **morsure**. Leurs **dents inférieures** possèdent des **petites rainures** permettant au venin de s'écouler plus facilement dans la plaie. Par exemple le Varan de Komodo, *Varanus komodoensis* (figure 13), a été étudié assez récemment par une équipe de chercheurs australiens. Ils ont découvert que le Varan produit du **venin** composé d'un mélange de toxines qui a pour action de provoquer une **baisse importante de la pression artérielle** (7) (8) (20).



Figure 13 : Varan de Komodo, *Varanus komodoensis*



## 5. Arthropodes

L'embranchement des **arthropodes** est celui où est représenté le plus d'espèces de tout le règne animal. Cet embranchement est divisé en plusieurs sous-catégories dont trois principales : les **crustacés**, les **arachnides** et les **insectes**. Dans chaque classe, on retrouve des espèces venimeuses et vénéneuses.

### a) Crustacés

Il y a très peu d'espèces venimeuses appartenant à la classe des crustacés, contrairement aux autres classes de l'embranchement des arthropodes. Cependant des biologistes ont découvert la première espèce de crustacé venimeuse il y a seulement quelques années, probablement endémique du Yucatan : une espèce de **répépèdes**, *Xibalbanus tulumensis* (figure 14).



Figure 14 : *Xibalbanus tulumensis*

Ce petit **crustacé carnivore** possède à l'avant de sa tête des structures ayant l'aspect de **petites aiguilles creuses**, reliées à des **glandes productrices de venin**. Ce venin est **riche en peptidases** qui sont des enzymes qui jouent un rôle dans la **digestion**. Il contient également une **neurotoxine paralysante** permettant à cette espèce d'immobiliser ses proies. Ce crustacé est ainsi capable de chasser ses proies en injectant son venin dans d'autres crustacés afin de les paralyser et de les prédigérer grâce aux nombreuses enzymes présentes dans le venin (21).

### b) Arachnides

Parmi les arachnides on retrouve des espèces très intéressantes pour la recherche, notamment des **araignées** et des **scorpions**.

Concernant les araignées, presque toutes sont venimeuses à l'exception de quelques espèces. Cependant il n'y en a que peu qui représentent un réel danger pour l'Homme. Elles possèdent des **glandes à venin** reliées à **deux crochets creux**. Le venin leur sert pour se nourrir en paralysant ou tuant leur proie. Il participe aussi à sa digestion. Par exemple une espèce connue pour être dangereuse est la **Veuve noire** ou *Latrodectus mactans* (figure 15).



Figure 15 : Veuve noire, *Latrodectus mactans*

Elle possède un **venin neurotoxique** contenant une toxine, l'**alpha-latrotoxine** qui **détruit les vésicules synaptiques** et **empêche** ainsi la **transmission nerveuse**. Quelques minutes après la morsure, la douleur devient extrêmement violente et il y a souvent apparition d'autres symptômes comme des spasmes musculaires. L'envenimation par cette espèce est la plus grave des envenimations par morsure d'araignée. Ce venin est utilisé en **homéopathie** à différentes dilutions comme **antispasmodique**, **antiallergique**, en cas de piqûre ou morsure venimeuse, **d'angoisse intense** ou de **douleurs thoraciques d'origine cardiaque** (7) (8).

Les scorpions sont tous venimeux, mais sur les 1500 espèces connues il n'y en a qu'une trentaine qui est mortelle pour l'Homme. Leur **glande à venin** se situe à l'**extrémité de leur queue** et les scorpions injectent ce venin grâce à un **aiguillon venimeux**. Toutefois ils n'utilisent leur venin qu'en cas de nécessité, sinon ils se servent de leurs pinces pour immobiliser leur proie. Par exemple un scorpion présent en France : le **Scorpion Languedocien**, *Buthus occitanus* (figure 16).



Figure 16 : Scorpion languedocien, *Buthus occitanus*

Son venin a été étudié dans un centre de recherche à Marseille. Les chercheurs ont analysé la composition du venin de cette espèce et ont découvert la présence de **toxines de type alpha** et de **toxines déjà présentes** chez d'autres **espèces nord-africaines** du genre *Androctonus*. Ces toxines agissent en **bloquant les canaux ioniques** empêchant ainsi les transferts d'ions **sodium** et **potassium** à travers la membrane des cellules. Cela peut donc avoir de graves conséquences comme des troubles neurologiques ou cardiaques (7) (8) (22) (23).

### c) Insectes

Il existe de nombreux insectes possédant du venin. Certains sont bien connus comme les **abeilles**, **frelons** et **guêpes**. D'autres sont moins bien connus comme certaines **punaïses**. Il existe aussi des **insectes vénéreux** comme certains **coléoptères**. Bien évidemment chaque espèce a sa propre méthode pour inoculer son venin, mais le plus souvent cela se fait par **piqûre** ou par **morsure**. Les insectes vénéreux quant à eux sont toxiques lorsqu'ils sont ingérés. Les insectes sont petits mais néanmoins leur piqûre ou morsure peut être **très douloureuse** à cause du venin. Par exemple l'insecte considéré comme l'un des plus venimeux est une espèce de fourmi : la **fourmi rouge moissonneuse**, *Pogonomyrmex maricopa* (figure 17).



Figure 17 : Fourmi moissonneuse, *Pogonomyrmex maricopa*

Cette espèce se trouve en **Arizona** et possède un venin puissant avec une **dose létale estimée à 0,12 mg/kg**. Elle injecte son venin à l'aide d'un **dard**. Le venin contient diverses substances toxiques comme des **alcaloïdes**, des **peptides** ou **protéines**. Un de ces composés est un **composé volatil** qui agit comme **phéromone** et permet d'alerter les autres fourmis aux alentours qui se mettent aussi à attaquer. Cela devient donc une attaque de groupe qui est encore plus dangereuse (7) (8) (24).

## 6. Oiseaux

A ce jour, il n'existe que **3 espèces d'oiseaux toxiques**. Elles appartiennent toutes au même genre : le **genre Pitohui**. Ces espèces vivent en Nouvelle-Guinée. Ces oiseaux ne sont pas venimeux mais plutôt **vénéneux**. En effet leurs **plumes** et leur **peau** sont **hautement toxiques**. La cause de cette toxicité est due à leur **alimentation**. Les toxines proviennent de **coléoptères** dont ces oiseaux se nourrissent. Cette toxicité permet à ces oiseaux de se défendre contre les prédateurs et parasites. Par exemple le **Pitohui bicolore**, *Pitohui dichrous* (figure 18), possède comme toxine dans sa peau et ses plumes : **l'homobatrachotoxine**.



Figure 18 : Pitohui bicolore, *Pitohui dichrous*

**L'homobatrachotoxine** (figure 19) est un **alcaloïde** avec une **structure stéroïde** analogue à la batrachotoxine qui est retrouvée dans la **peau de certaines grenouilles** d'Amérique du sud ou dans **certains insectes**, notamment des coléoptères dont cette espèce se nourrit. Cette toxine agit sur le **système nerveux** et a un **effet curarisant** (7) (8) (25).

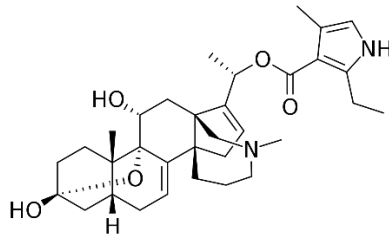


Figure 19 : Structure de l'homobatrachotoxine

## 7. Mammifères

Les mammifères venimeux sont rares. Il y a seulement quelques espèces de mammifères connues pour inoculer du venin. Ce venin est administré par **morsure**. Ces quelques espèces possèdent des glandes à venin mais chacune à sa propre façon d'injecter son venin. Le genre ***Solenodon*** se sert de ses **incisives**. Ce genre comprend deux espèces connues à ce jour en voie d'extinction, *Solenodon cubanus* (figure 20) et *Solenodon paradoxal*. C'est un **petit rongeur insectivore** et **nocturne** présent essentiellement à Cuba et sur l'île d'Hispaniola.



Figure 20 : Solenodon de Cuba, *Solenodon cubanus*

La **chauve-souris vampire commune**, *Desmodus rotundus*, quant à elle utilise sa **langue** pour inoculer sa **salive venimeuse** (figure 21). En effet, celle-ci contient des **composants anticoagulants**, ce qui permet à cette espèce de consommer plus facilement le sang de ses victimes.



Figure 21 : Chauve-souris vampire commune, *Desmodus rotundus*

Pour le **Loris lent**, *Nycticebus coucang*, et la **Grande musaraigne**, *Blarina brevicauda*, le venin est transmis aussi par la **salive** (figure 22). Le **Loris lent** est une espèce menacée **nocturne** faisant partie de l'ordre des **Primates**. Sa répartition part du nord de l'Inde jusqu'en Asie du sud-est et aux Philippines. La **Grande musaraigne** quant à elle est un **petit rongeur insectivore** qui vit en Amérique du Nord et notamment au Canada (7) (8).



Figure 22 : Loris lent, *Nycticebus coucang* à gauche et Grande musaraigne, *Blarina brevicauda* à droite

On ne connaît pas encore bien l'utilité du venin pour chaque espèce, si ce n'est pour chasser leur proie ou se défendre.

Le seul mammifère connu pour **injecter** son venin à l'aide d'une **piqûre** est l'**ornithorynque**, *Ornithorhynchus anatinus* (figure 23).



Figure 23 : Ornithorynque, *Ornithorhynchus anatinus*

C'est un animal déjà connu pour être **particulier** en étant un **mammifère ovipare**. Dans cette espèce, seuls **les mâles sont venimeux**. Ils possèdent derrière chaque **patte arrière** un **aiguillon creux** relié à une **glande à venin**. L'ornithorynque utilise son venin principalement en **période de reproduction**, lorsqu'il se bat pour une femelle avec des congénères. Son venin n'est pas mortel pour l'Homme mais peut l'être pour un chien ou de petits animaux. Cependant il peut provoquer des **œdèmes** et de **grandes douleurs** (7) (8).

#### D. Appareils venimeux

L'**appareil venimeux** est l'**organe** qui permet l'**inoculation du venin**. Il en existe également une grande diversité. Il est essentiel de comprendre comment fonctionnent ces divers appareils pour pouvoir récolter au mieux le venin sans faire de mal aux espèces. Ce venin sera utile afin d'effectuer des recherches et potentiellement découvrir de nouvelles molécules actives.

L'appareil venimeux chez les **animaux venimeux actifs** est généralement composé **d'une ou plusieurs glandes à venin** et d'un **dispositif vulnérant** utilisé pour injecter le venin dans une proie ou un agresseur. Le dispositif d'inoculation permet de **franchir la couche externe** d'une proie, comme la **peau**, par une **plaie**. Puis ensuite le venin est éjecté à l'aide de la contraction d'une **couche de muscles autour de la glande**, pour pénétrer dans le corps de la victime (5).

De nombreux dispositifs d'inoculation plus ou moins sophistiqués existent. Pour les animaux **venimeux actifs**, ces dispositifs se situent généralement dans la **zone orale**. Ces dispositifs oraux ont un rôle important dans la **prédation** pour la capture des proies et également pour le début de la **digestion**. Pour les dispositifs **non oraux**, ils ont plutôt un rôle de **défense** contre les agresseurs à quelques exceptions près comme les scorpions (5).

Certains animaux arrivent même à **projeter leur venin à distance**, majoritairement pour se défendre. En effet grâce à des **contractions musculaires importantes** autour de la glande à venin, ce dernier est propulsé sur un éventuel agresseur. L'animal venimeux essaye de **viser les yeux** de l'agresseur pour que le venin puisse **franchir les muqueuses**. Cette technique est utilisée lorsque l'animal se sent menacé pour ne pas gaspiller son venin.

Voici quelques exemples de dispositifs d'inoculations fréquemment rencontrés et étudiés dans la recherche.

## 1. Crochets des serpents

Les serpents étant très utilisés en recherche, il est indispensable de connaître les différents dispositifs d'inoculations afin de pouvoir récolter au mieux le venin. Il existe **quatre catégories de serpents** en fonction du **type de denture** et de **dispositifs d'inoculation** qu'ils possèdent (figure 24) (8).

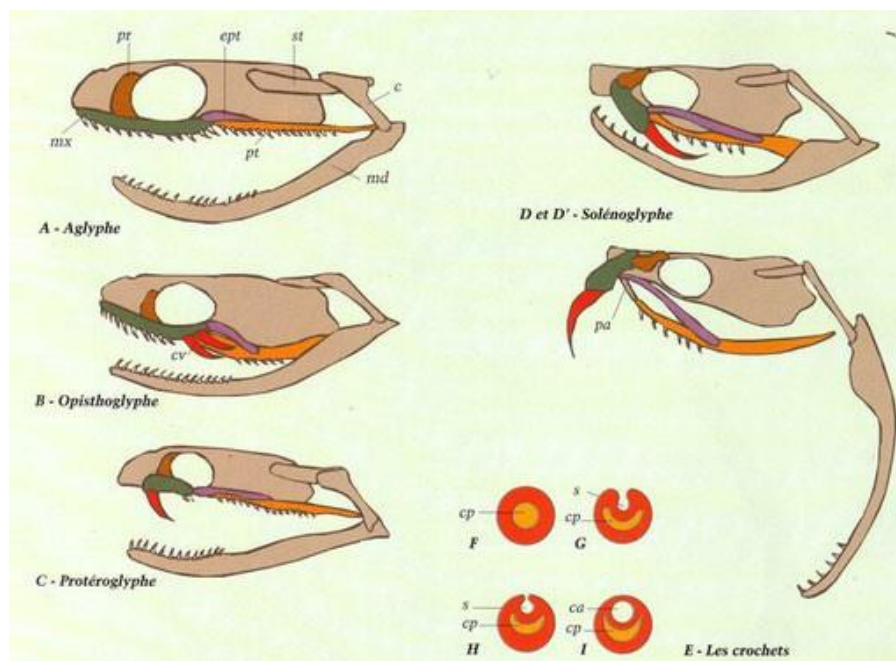


Figure 24 : Schéma des différents types de dentures et de crochets chez les serpents représentant les 4 catégories de serpents

### a) Aglyphe

Ce sont les serpents qui ne possèdent **pas d'appareils venimeux**. Ils ne produisent donc **pas de venin** et n'ont **pas de crochets**. Cette catégorie de serpents ne nous intéresse pas pour notre sujet (26) (27).

### b) Opistoglyphe

Cette catégorie comprend des serpents possédant **un ou plusieurs crochets** à venin reliés à **une ou plusieurs glandes à venin**. Ceux-ci se situent dans la **partie postérieure du maxillaire** du serpent. Le maxillaire correspond à la **mâchoire supérieure**. Ainsi pour ces serpents, le risque d'envenimation pour l'homme reste faible, car les crochets sont trop en arrière de la gueule. Cependant quelques grands serpents avec une ouverture de mâchoire importante peuvent représenter un danger (26) (27).

### c) Protéroglyphe

On retrouve dans cette catégorie des serpents possédant **un petit crochet** à venin dans la **partie antérieure du maxillaire**. Le crochet est relié à une **glande venimeuse**. Ce crochet est **fixe** et reste toujours dans la **même position**, même si le serpent ouvre ou ferme la gueule. Cette catégorie comprend des serpents très venimeux et donc dangereux (26) (27).

### d) Solénoglyphe

Dans cette dernière catégorie, on trouve des serpents avec de **longs crochets** à venins reliés à des **glandes venimeuses**. Ces crochets se situent dans la **partie antérieure du maxillaire**. La particularité est que ces crochets sont **mobiles**. En effet lorsque le serpent a la gueule fermée, les crochets se replient et adoptent la forme du palais de l'animal. Lorsque le serpent ouvre la gueule pour mordre, les crochets se redressent pour atteindre plus facilement la proie (26) (27).

Les crochets eux-mêmes peuvent être différenciés selon la **disposition du canal** par lequel passe le venin. Ce canal peut être **centré au milieu** des crochets. Il peut aussi être **excentré à l'avant** ou à **l'arrière** du crochet, associé ou non à des **sillons**. Le canal peut même **s'ouvrir** donnant par exemple la possibilité à certaines espèces de Cobra de pouvoir cracher leur venin à distance. Cela est représenté dans le schéma sur la figure 24 (27).

## 2. Chélicères des araignées

Les **chélicères** sont des **organes pairs** situés proches de la bouche, se terminant souvent par des **crochets**. Elles peuvent avoir **différentes formes** ou **couleurs** chez les araignées mais principalement les chélicères ont la **forme de pinces** ou de **crochets**, comme sur l'exemple de la figure qui suit (figure 25).

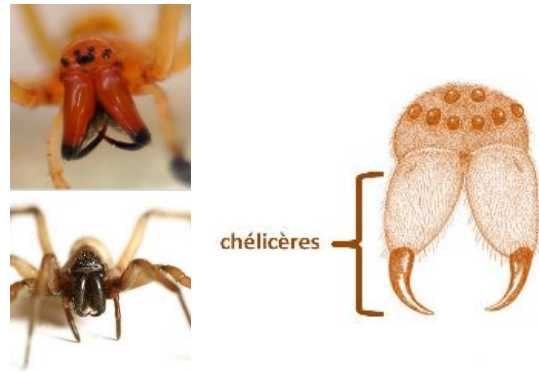


Figure 25 : Exemples de chélicères d'araignées

Elles servent principalement à **injecter du venin**, grâce à la présence de **glandes à venin à l'intérieur** de ceux-ci. A l'extrémité des crochets terminaux, ils se trouvent des **ouvertures** permettant le passage du venin. Ainsi les araignées injectent leur venin par **morsure** à l'aide de leurs chélicères pour immobiliser leurs proies (28).

Il existe une espèce, *Scytodes thoracica*, qui a la particularité de **cracher son venin**. En effet, elle est capable de **projeter** son venin à distance mélangé à une **substance collante** et à de la **soie**. Ses glandes à venin sont **séparées en deux** : la partie **antérieure** qui produit le **venin** et la partie **postérieure** qui produit une **substance collante**. Le venin est éjecté à grande vitesse par les chélicères adaptées (figure 26) (29).

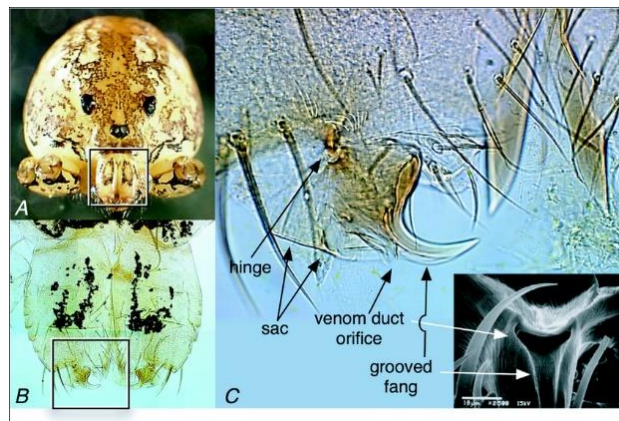


Figure 26 : Anatomie externe de chélicères de *Scytodes thoracica*

### 3. Appareil venimeux des scorpions

L'appareil venimeux des scorpions se compose d'une **vésicule à venin** qui se situe dans le **telson**, qui correspond à la **partie terminale postérieure** du corps des arthropodes aussi souvent appelée la **queue** (figure 27).



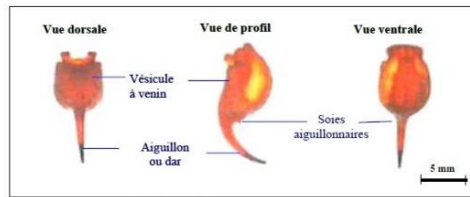


Fig. 4 : Différentes vues du telson

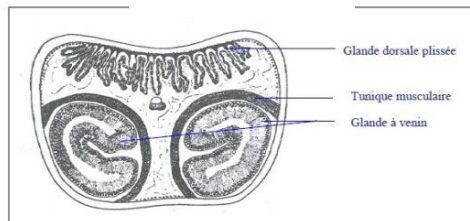


Figure 27 : Différentes vues du telson ainsi qu'une coupe de l'ampoule venimeuse de scorpion

Cette vésicule est constituée de **deux glandes accolées** possédant chacune un **petit canal** passant dans un **aiguillon effilé et recourbé**. Au bout de cet aiguillon se trouvent **deux orifices latéraux** correspondant à chacun des canaux d'où sera excrété le venin. De plus la vésicule contenant les glandes est entourée d'une **couche de muscles striés**, permettant au scorpion de **contrôler l'expulsion du venin**. Dans certains cas le scorpion peut piquer sans inoculer de venin, on appelle cela les **piqûres « blanches »** ou **« sèches »** (30).

#### 4. Appareil venimeux des Cônes

Les Cônes et leur venin ont été étudiés du fait de la toxicité importante de ce venin ainsi que de son potentiel pour la recherche.

Les Cônes sont des **mollusques marins** qui possèdent une arme redoutable. En effet la **glande à venin** se compose d'un **sac musculo-glandulaire** prolongé par un **canal glandulaire**. Ce canal débouche dans la **zone orale** du mollusque qui est le **pharynx**. Dans la même zone débouche aussi un organe, la **radula**, contenant une vingtaine de **dents en harpons**. Ainsi les dents vont s'imbiber de venin, puis vont passer dans une trompe aussi appelée **proboscis**. Enfin le proboscis peut être **projeté violemment** sur une proie pour que les dents couvertes de venin s'y enfoncent. Cela est résumé dans le schéma sur la figure qui suit (figure 28) (16).

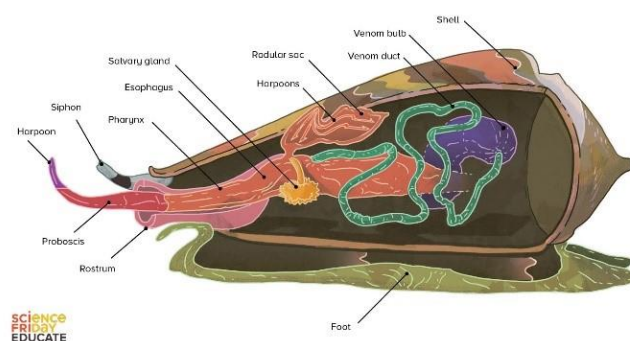


Figure 28 : Schéma de l'appareil venimeux de cône marin

## 5. Appareil venimeux des amphibiens

Les **amphibiens venimeux** sont des animaux **venimeux passifs**, c'est-à-dire qu'ils ne possèdent **pas de dispositif vulnérant** pour injecter du venin. En revanche, ils possèdent pour la plupart des **glandes à venin**. On appelle ces glandes des **glandes parotoïdes** (figure 29).

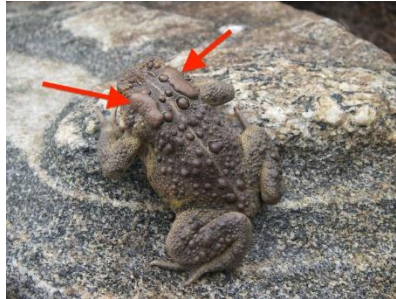


Figure 29 : Photo de glandes parotoïdes pointées avec les flèches rouges

Ce sont des **glandes exocrines sous-cutanées** positionnées sur le **dos**, le **cou** ou le **côté** de certains **crapauds** et **salamandres**. Elles sécrètent un **liquide visqueux** contenant le plus souvent des **alcaloïdes** (cf chapitre I.E.1.c). Ainsi cela permet à ces animaux de se défendre par un effet dissuasif, lorsque des prédateurs veulent les manger (31).

### E. Composition des venins

Les venins sont composés de **plusieurs substances** ayant des propriétés différentes. La composition du venin varie en fonction des espèces. Cependant, même au sein d'une même espèce la composition du venin peut varier avec les individus selon **l'alimentation**, le **sexe**, **l'âge** de l'animal, **l'environnement**, etc... En revanche malgré cette diversité, les venins sont constitués de **deux composants principaux** : des composés **organiques** et des composés **inorganiques** (5).

#### 1. Composés organiques

Les venins sont des **sécrétions biologiques** constituées majoritairement de **protéines diverses**. Ce sont ces composés organiques qui jouent un rôle dans la toxicité des venins. On distingue les **enzymes**, les **toxines** et les **autres composés** organiques biologiquement actifs.

##### a) Enzymes

Les **enzymes** sont des protéines capables de **catalyser des réactions chimiques**. C'est-à-dire qu'elles **transforment des substances**, appelées substrats, en des composés nouveaux. Leur rôle est donc de modifier des molécules en molécules nouvelles comme cela se fait dans la digestion. On trouve **beaucoup d'enzymes** dans le venin. En effet, les **glandes productrices** de venin sont **dérivées de glandes digestives**. Par conséquent il y a encore la production d'enzymes qui vont jouer un rôle dans la **digestion** des proies.

Ces enzymes peuvent également être à l'origine de la toxicité du venin. Par exemple dans le venin de nombreux serpents, on retrouve des **protéases**. Ce sont des enzymes qui transforment des protéines et détruisent les tissus. Cela a aussi un **impact sur la coagulation** du sang avec pour conséquence soit des hémorragies, soit la formation de caillots sanguins selon les différentes enzymes.

On retrouve également souvent des **phospholipases**. Ce sont des enzymes qui vont détruire les phospholipides, qui sont les principaux composants de la membrane des cellules. Ainsi ces enzymes vont détruire les cellules et **agir sur beaucoup de systèmes**.

Pour donner un dernier exemple d'enzymes souvent présentes dans les venins de serpents notamment, on peut retrouver des **hyaluronidases**. Ces enzymes vont transformer l'acide hyaluronique et cela aura pour conséquence **d'augmenter la perméabilité tissulaire**. Ainsi grâce à cela le venin peut se propager plus rapidement dans l'organisme.

Comme le venin est composé d'une **multitude d'enzymes** et autres substances, les actions et les effets sur la cible sont complexes. Cela rend difficile la recherche et l'élaboration d'antidote (32) (33).

## **b) Toxines**

Les toxines des venins sont principalement des **peptides** ou des **protéines**. Il peut y en avoir plusieurs centaines différentes dans un même venin. Chaque toxine possède ses propres propriétés biologiques et se caractérise par une **affinité importante** ainsi qu'une **forte sélectivité** pour sa cible. Souvent le but de ces animaux est d'immobiliser leur proie, de ce fait beaucoup de toxines agissent sur le **système nerveux** et sur la **transmission nerveuse**. Mais il existe aussi des toxines qui agissent sur d'autres systèmes comme le **système cardiovasculaire**.

Les toxines sont des molécules assez fragiles à manipuler car une grande partie peuvent être **thermosensibles**, c'est-à-dire qu'elles peuvent être détruites ou inactivées en fonction de la température. Par exemple la chaleur modifie la structure secondaire ou tertiaire des protéines, ce qui change également la structure spatiale et ainsi les protéines ne peuvent plus agir sur leur cible.

Du fait de la multitude de toxines présentes dans un même venin, il est souvent difficile de traiter une envenimation. La spécificité de chaque toxine ainsi que son efficacité lui donnent un potentiel thérapeutique très important. Beaucoup de toxines sont actuellement en cours d'essais cliniques (33) (34).

## **c) Les alcaloïdes**

Dans les venins on peut aussi retrouver des **alcaloïdes** qui peuvent avoir des activités puissantes. Les alcaloïdes sont des molécules à **bases azotées** le plus souvent **hétérocycliques** et **dérivées d'acides aminés**. La majorité des alcaloïdes naturels sont d'origine végétale, mais il existe quelques rares cas d'origine animale notamment dans les venins. Les alcaloïdes présentent une **toxicité** et sont la cible des scientifiques pour leurs propriétés. De nombreux alcaloïdes d'origine végétale sont utilisés en thérapeutique comme la **morphine** extraite du **pavot**, *Papaver somniferum*. C'est pour cette raison que les alcaloïdes présents dans les venins ont un intérêt important dans le domaine de la santé.

Par exemple, de nombreux **amphibiens** produisent des alcaloïdes. C'est notamment le cas des crapauds du genre **Bufo**. En effet ces crapauds sécrètent plusieurs alcaloïdes grâce à leurs glandes parotoïdes. C'est le cas de la **bufoténine**, un **alcaloïde indolique** (figure 30).

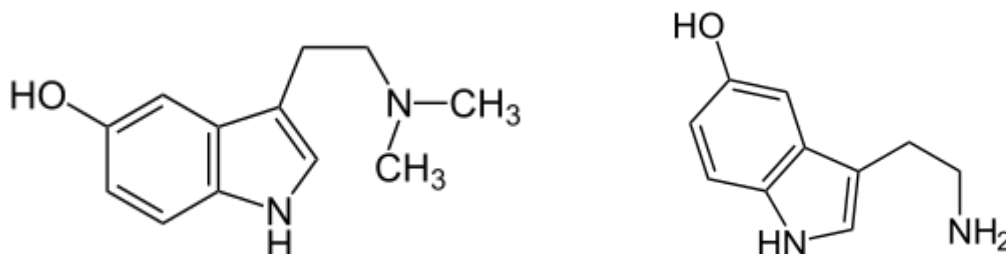


Figure 30 : Structure de la bufoténine (à droite) comparée à celle de la sérotonine (à gauche)

C'est un alcaloïde de la même famille que la **sérotonine**, la **tryptamine** ou encore la **mélatonine**, appelée famille des **tryptamines**. On retrouve des alcaloïdes de cette famille dans la peau de nombreux amphibiens mais également dans les graines de certaines plantes de la famille des Fabacées ou encore dans des champignons du genre *Amanita*. Ces molécules possèdent chez l'Homme de puissantes **propriétés psychotropes** et ont un rôle important dans les **troubles mentaux** et certaines **pathologies psychiatriques** comme la **schizophrénie**. Ces propriétés sont notamment présentes, du fait de la structure proche avec celle du **LSD** vis-à-vis du récepteur 5-HT2 sur lequel il agit (figure 31).

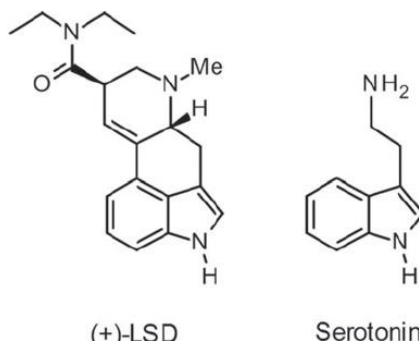


Figure 31 : Structure du LSD et analogie structurale avec celle de la sérotonine

La **bufoténine** est donc un **puissant psychotrope** qui peut être utilisé pour étudier les troubles psychiques dans certaines pathologies afin de mieux les comprendre et de pouvoir mieux les prendre en charge (35).

#### d) Autres composants

Il existe certaines substances protéiques structurellement proches des toxines mais sans propriétés toxiques. Cependant elles sont quand même **biologiquement actives**.

Certaines études montrent que dans de nombreux venins il y a la présence de molécules avec une **activité antimicrobienne puissante**. En effet les deux principales familles de ces composés sont les **cathélicidines** et les **défensines**. Ces familles de peptides antimicrobiens ont des **propriétés microbicides** en agissant sur les **bactéries**, les **champignons** et même **certains virus**. Dans la nature, les proies peuvent contenir des

microbes potentiellement pathogènes pour les prédateurs. Ainsi on peut supposer que la présence de ces substances antimicrobiennes dans les venins puisse être utile voire indispensable dans la prédation. Cela potentiellement dans le but d'empêcher des infections pour les prédateurs.

Outre les composés protéiques, on trouve aussi des **amines biogènes**. En effet la douleur provoquée par l'administration de venin est généralement liée à la présence d'**histamine**, de **sérotonine** ou de **catécholamines** (33).

## 2. Composés inorganiques

Les venins comme la majorité des sécrétions sont également composés de nombreux **ions** en quantités variables. On peut retrouver du **Chlore**, du **Zinc**, du **Sodium**, du **Soufre**, du **Phosphore** ou du **Calcium** par exemple (33).

## F. Effets sur l'organisme

### 1. Modes d'action

Chaque composant toxique des venins possède ses propres effets sur une cible. Cependant les venins sont constitués d'une multitude d'agents toxiques qui vont **agir ensemble** et augmenter la gravité des effets. Certaines molécules ont des effets qui s'additionnent. On parle d'**effets synergiques**, ce qui va conduire à un tableau clinique grave. De plus, d'autres molécules peuvent **potentialiser** les effets d'autres agents toxiques, ce qui aggrave encore le tableau clinique. Ces phénomènes de **potentialisation** et de **synergie** expliquent la rapidité d'action des venins ainsi que leur dangerosité, même pour une très petite quantité de venin. Ces deux phénomènes ont été observés dans les venins de serpent, notamment chez des mambas du genre *Dendroaspis*.

D'autres venins agissent différemment. Il y a d'abord un **phénomène toxique initial**, ce qui entraîne des perturbations fonctionnelles indépendantes de l'action du venin. Par exemple pour les venins de scorpion, les neurotoxines agissent sur le système nerveux périphérique. Cela va déclencher la libération de cytokines qui sont des médiateurs de l'inflammation. Ce qui a pour conséquences des effets cardio-vasculaires et viscéraux. On peut dire que ces venins provoquent des **effets en cascade**.

Le but principal des venins étant d'immobiliser les proies, la majorité de ceux-ci agissent sur le **système nerveux** et ont des **effets paralysants**. Cependant comme vu précédemment, il y a aussi beaucoup d'autres molécules, ce qui conduit généralement à l'atteinte de **plusieurs systèmes** et donc des effets très complexes (5).

### 2. Principaux types d'agents toxiques de venin

Généralement on regroupe les agents toxiques en **5 classes** en fonction du système sur lequel ils agissent. Voici quelques agents toxiques connus ainsi que les principales espèces dans lesquelles on les retrouve (34).

### a) Toxines cardioactives

Dans cette catégorie on retrouve les **cardiotoxines**. Ces toxines agissent sur la membrane des **cellules cardiaques**. Cela provoque ainsi des **troubles de la conduction** du signal entre chaque cellule ayant pour conséquence une perturbation de la synchronisation de contraction des cellules et donc des **troubles du rythme cardiaque**. Ces toxines sont retrouvées chez les serpents de la famille des Elapidae et chez certains scorpions.

On trouve aussi les **digoxine-like**. Ce sont des toxines qui possèdent les mêmes effets que la digoxine d'origine végétale, d'où leur nom. Ces toxines sont des **stéroïdes cardiotoniques** qui provoquent des **arythmies importantes**. On retrouve ces toxines principalement chez certains crapauds (34).

### b) Hémotoxines

Cette classe regroupe des substances qui vont agir principalement sur la **coagulation sanguine**. La coagulation sanguine fait intervenir différents facteurs qui s'activent en cascade. Cette cascade est régulée par activation ou inhibition de certains facteurs (figure 32).

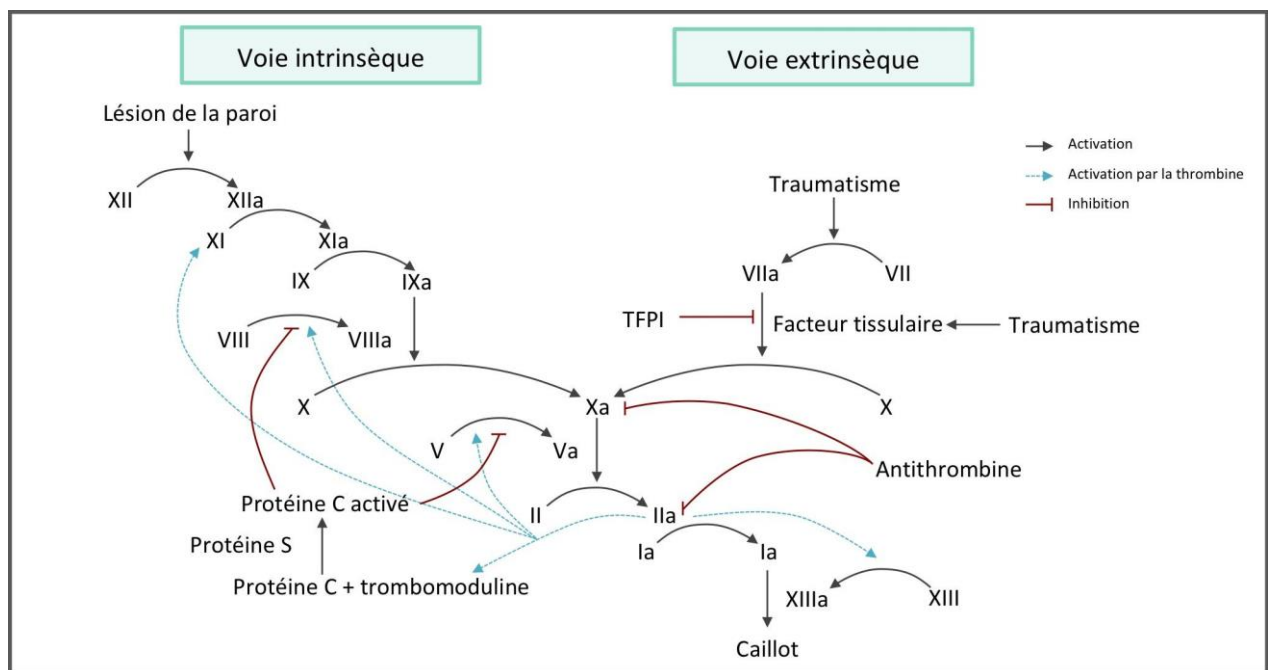


Figure 32 : Cascade de la coagulation avec les différents facteurs intervenants

Certains agents toxiques ont les mêmes effets mais des modes d'action différents. Beaucoup ont des **effets anticoagulants** et donc ont pour but de provoquer des **hémorragies**, mais aussi certaines toxines ont des actions **favorisants la coagulation**. Ainsi le cocktail de toxines injectées va complètement perturber cette cascade de coagulation.

Les **activateurs du facteur X** sont retrouvés chez des serpents de la famille des Elapidae et Viperidae, favorisant ainsi la formation d'un **caillot sanguin**. Il en est de même pour les **activateurs de la prothrombine** chez des Elapidae. Il y a également les **activateurs de la protéine C** aux propriétés **anticoagulantes** retrouvés chez certaines couleuvres et des vipères. De même des **désintégrines** sont retrouvées chez certaines vipères mais aussi dans certaines sangsues.

On peut retrouver dans cette classe des **inhibiteurs de protéases** qui ont également des propriétés **anticoagulantes** mais aussi **hypotensives**. Ces agents sont présents chez certains serpents, notamment les Elapidae, chez certains scorpions et on les retrouve chez les sangsues.

Dans cette catégorie il y a aussi des enzymes comme des **protéases** qui ont de nombreuses actions comme la **conversion du fibrinogène en fibrine**, responsable de la **formation de caillots**. Ces protéases sont présentes chez certaines vipères (les pit-vipers ou Crotalinae) et certains lézards.

D'autres enzymes comme les **phospholipases A2** hydrolysent les acides gras des glycérophospholipides, principaux constituants de la membrane des cellules. Ainsi cela entraîne la **destruction des cellules sanguines** pouvant provoquer des **hémorragies** (34).

### c) Myotoxines

Les **myotoxines** sont des petites protéines qui agissent au niveau des **cellules musculaires**. Leur action conduit à la destruction de ces cellules et donc empêche la proie d'utiliser ses muscles. Ces toxines sont retrouvées chez des vipères, notamment de la famille des Crotalinae.

Dans certains venins, on peut également observer des myotoxines dont l'action provoque des **contractions musculaires importantes** pouvant conduire à la mort. Ces agents sont présents chez certaines méduses et notamment du genre *Chironex*.

Les **phospholipases A2** de certains venins peuvent hydrolyser les phospholipides des membranes des cellules musculaires, induisant leur destruction et provoquant ainsi une **paralysie** de la proie (34).

### d) Neurotoxines

Parmi tous les venins connus, les substances agissant sur le **système nerveux** sont les plus nombreuses. Les effets neurotoxiques engendrés par ces toxines peuvent avoir des caractères communs au sein de différentes espèces, même si elles sont éloignées phylogénétiquement. C'est-à-dire que même 2 espèces très différentes peuvent avoir dans leur venin des toxines qui vont avoir le même effet.

De même que cité précédemment, les **phospholipases A2** peuvent agir sur les cellules nerveuses. Ces enzymes hydrolysent les phospholipides de ces cellules produisant leur destruction.

Voici quelques **exemples de neurotoxines** dans le tableau suivant (tableau 1) (34) :

Tableau 1 : Exemples de différentes neurotoxines avec le mode d'action et les principales espèces

Agents toxiques	Mode d'action	Animaux
<b>Alpha-neurotoxines</b>	Blocage des récepteurs post-synaptiques à acétylcholine	Elapidae, Cônes, Araignées
<b>Kappa-neurotoxines</b>		Elapidae
<b>Alpha-toxines et Béta-toxines</b>	Action sur les canaux sodiques présynaptiques	Scorpions
<b>Gamma-conotoxine</b>	Antagoniste des récepteurs NMDA	Cônes
<b>Fasciculines</b>	C'est une acétylcholinestérase, une enzyme qui détruit un neurotransmetteur : l'acétylcholine	Certains serpents, notamment les mambas
<b>Mu-toxines</b>	Inhibition des canaux sodiques musculaires	Araignées, Cônes
<b>Oméga-neurotoxines</b>	Action sur les canaux calciques voltage-dépendant	Araignées, Cônes
<b>Tétradotoxines</b>	Blocage des canaux sodiques des neurones myélinisés. Entraîne une paralysie motrice et sensitive	Certains poissons (tétrodontidae), certaines grenouilles

#### e) Toxines vasoactives

Les agents de ce groupe agissent sur la **contraction des vaisseaux sanguins**. C'est le cas de la **sarafotoxine** qui est puissante. Elle possède une structure proche des molécules de la famille des **endothélines** avec **deux ponts disulfures** entre les cystéines en position 1 et 15 puis entre les 3 et 11. La **sarafotoxine** provoque une **vasoconstriction** importante réduisant ainsi le diamètre des vaisseaux sanguins et diminuant l'écoulement du sang. Cette toxine est retrouvée chez certains serpents et notamment dans la famille des Atractaspidae.

Dans cette classe, il y a aussi les **peptides natriurétiques**. Leur action provoque une **hypotension** pouvant être importante et pouvant provoquer la mort. On retrouve ces agents chez certaines méduses et certains serpents de la famille des Elapidae et Crotalinae (34).

Certains agents toxiques peuvent rentrer dans plusieurs catégories citées précédemment comme les **phospholipases A2**. De nombreuses études ont démontré que les phospholipases A2 jouent un rôle dans le **métabolisme lipidique** et dans la **réponse inflammatoire**. C'est aussi pour cette raison que les venins qui en contiennent provoquent une réaction inflammatoire violente. Elles sont donc des molécules avec des actions complexes, mais des études sont en cours car leurs potentiels sont très importants du fait de leurs actions sur plusieurs systèmes (34) (36).



## G. Mesure de la toxicité des venins

Selon la célèbre citation de Paracelse : « Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison ». Cela signifie que la dose administrée est très importante pour connaître la toxicité d'une substance.

La toxicité d'un venin ou de toute autre substance est estimée grâce à une notion représentée par **DL<sub>50</sub>**, qui correspond à la **dose létale médiane**. Cette notion représente la dose de venin ou d'une autre substance qu'il est nécessaire d'injecter pour pouvoir provoquer la mort de la moitié d'une population animale testée. Les produits sont testés chez des modèles animaux bien connus mais pas chez l'Homme. Cependant on peut **extrapoler les résultats** et les effets pour l'Homme à partir des expériences chez les animaux. Cela permet d'estimer les doses dangereuses pour l'Homme.

La DL<sub>50</sub> est exprimée en milligramme de substance testée par kilogramme d'animal chez lequel on a utilisé ce produit, soit en **mg/kg**. Ainsi plus la valeur de DL<sub>50</sub> est basse, plus le produit est dangereux. Cette notion informe seulement sur la mortalité, ainsi elle a un intérêt plutôt limité car il n'y a pas d'informations sur les réactions provoquées et les éventuelles lésions et séquelles possibles.

Bien évidemment la DL<sub>50</sub> dépend de plusieurs facteurs. Il y a notamment le **type d'animal** sur lequel on teste la substance. Généralement ce sont des **rongeurs** comme les rats ou souris, mais d'autres espèces peuvent être utilisées. La DL<sub>50</sub> dépend aussi du **mode d'inoculation** de la substance (ingestion, injection, inhalation...) et également du **profil de chaque animal testé** (âge, poids, sexe...).

Toutes ces expériences permettent d'établir des **classes de toxicité**. Ces classes peuvent être regroupées dans des **échelles**, dont l'une des plus couramment utilisées est « **l'échelle de Hodge et Sterner** » (tableau 2) (7) (8).

Tableau 2 : Echelle de Hodge et Sterner

DL <sub>50</sub> orale (rat)	Termes couramment utilisés	Indice ou classe de toxicité
> 15 000 mg/kg	Relativement inoffensif	6
De 5 000 à 15 000 mg/kg	Presque pas toxique	5
De 500 à 5 000 mg/kg	Légèrement toxique	4
De 50 à 500 mg/kg	Modérément toxique	3
De 1 à 50 mg/kg	Hautement toxique	2
< 1 mg/kg	Extrêmement toxique	1

Ainsi la plupart des toxines des venins intéressantes par leurs propriétés sont classées dans la première classe de toxicité (classe 1), donc **extrêmement toxiques**. Ainsi les recherches se font sur des **doses très faibles**, qui doivent être inférieures aux DL<sub>50</sub> pour diminuer le plus possible la toxicité et avoir quand même des effets intéressants.

C'est pour cela qu'il est difficile de travailler sur ces très petites quantités pour les chercheurs. Cependant grâce aux **nouvelles technologies** de plus en plus performantes, il est de plus en plus facile d'étudier des substances avec des quantités de plus en plus faibles en étant pour autant quand même précis.

Pour apprécier ces faibles doses, voici quelques exemples, dans le tableau suivant, de DL<sub>50</sub> d'agents toxiques de venin cités précédemment et potentiellement utilisés dans la recherche, comparés à d'autres substances toxiques connues pour être dangereuses (tableau 3) (7).

Tableau 3 : Exemple de DL<sub>50</sub> de diverses substances

Substance	Animal testé	DL <sub>50</sub>
Dichlorodiphényltrichloroéthane ou DDT (insecticide)	Souris, voie orale	135 mg/kg
Diéthyllysergamide ou LSD	Rat, IV	16,5 mg/kg
Arsenic	Rat, orale	10-50 mg/kg
Cyanure d'hydrogène	Souris, voie orale	3,7 mg/kg
α-conotoxine	Souris	10-100 µg/kg
α-latrotoxine	Souris	20-40 µg/kg
Sarafotoxine	Souris	15 µg/kg
Homobatrachotoxine	Souris	3 µg/kg
Batrachotoxine	Souris, IV	2,7 µg/kg

Ainsi les agents toxiques présents dans les venins peuvent avoir des **effets puissants** et intéressants à **faibles doses**. C'est cette raison qui en fait des produits intéressants pour la recherche et le développement de nouvelles thérapeutiques.

## II. Recherches et développement sur les venins

---

### A. Toxinologie

La **toxinologie** est une science qui étudie les poisons d'origine naturelle, que ce soit d'origine animale, végétale, bactérienne ou issus de champignons. C'est le cas des toxines issues des venins.

La toxinologie est une branche de la **toxicologie** qui étudie la chimie et le mode d'action des toxines. Mais cette discipline s'intéresse aussi à la biologie de l'organisme produisant une toxine avec l'étude de l'appareil venimeux s'il y en a et du rôle de cette toxine dans l'environnement.

L'abbé Felice Fontana est à l'origine de ce que l'on appelle aujourd'hui la toxinologie. En effet, dans son *Traité sur le venin de la vipère* en 1781, Fontana explique le mécanisme d'inoculation ainsi que les effets sur le sang et les muscles du venin de vipère. À la suite de cela plusieurs études se sont succédées sur les toxines de venin.

Cet intérêt pour les toxines et notamment pour leur utilisation dans la recherche et le traitement de certaines pathologies ne cesse de s'accroître au fil du temps. Il y a déjà certains **médicaments commercialisés** dont le principe actif est **issu de venin** ou de la recherche sur les venins (5) (37).

### B. Du venin au médicament : quelques exemples

#### 1. Captopril

Le captopril est une molécule active utilisée dans le **traitement de l'hypertension** artérielle. Son point de départ provient du venin du serpent *Bothrops jararaca* dont a été extraite une toxine à l'origine de cette molécule : la toxine **téprotide** (figure 34) (38).

Cette toxine fait partie d'un groupe de molécules retrouvées dans les venins de plusieurs serpents appelées **Peptides Potentialisant la Bradykinine** (BPP). Leurs effets *in vivo* mis en évidence à partir de 1939 sont de potentialiser l'action de la bradykinine en **inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine**. Ainsi les effets des BPP sont de diminuer la pression artérielle grâce à un effet vasodilatateur. C'est pour cette raison qu'il y a eu un intérêt majeur pour ce groupe de molécules, dans le but de trouver un traitement pour lutter contre l'hypertension artérielle.

**L'enzyme de conversion de l'angiotensine** (ou ECA) fut identifiée en 1956 comme l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, cette dernière étant vasoconstrictrice. Quelques années plus tard, en 1968, l'utilisation de BPP sur l'enzyme de conversion extraite du poumon de chien induit une inhibition de cette enzyme. Les recherches réalisées par l'équipe du Dr Y.S. Bakhle montrent que la conversion de cette enzyme n'a pas lieu dans le plasma mais dans la **circulation pulmonaire**. Ils remarquèrent aussi que l'ECA inactive la bradykinine.

Ainsi la conclusion de leurs recherches est que les BPP, composés de 5 à 13 acides aminés riches en proline, agissent sur deux niveaux : ils **augmentent la concentration de bradykinine** et **diminuent la concentration de l'angiotensine II**. Le système sur lequel agissent ces molécules est représenté ci-dessous (figure 33) (39).

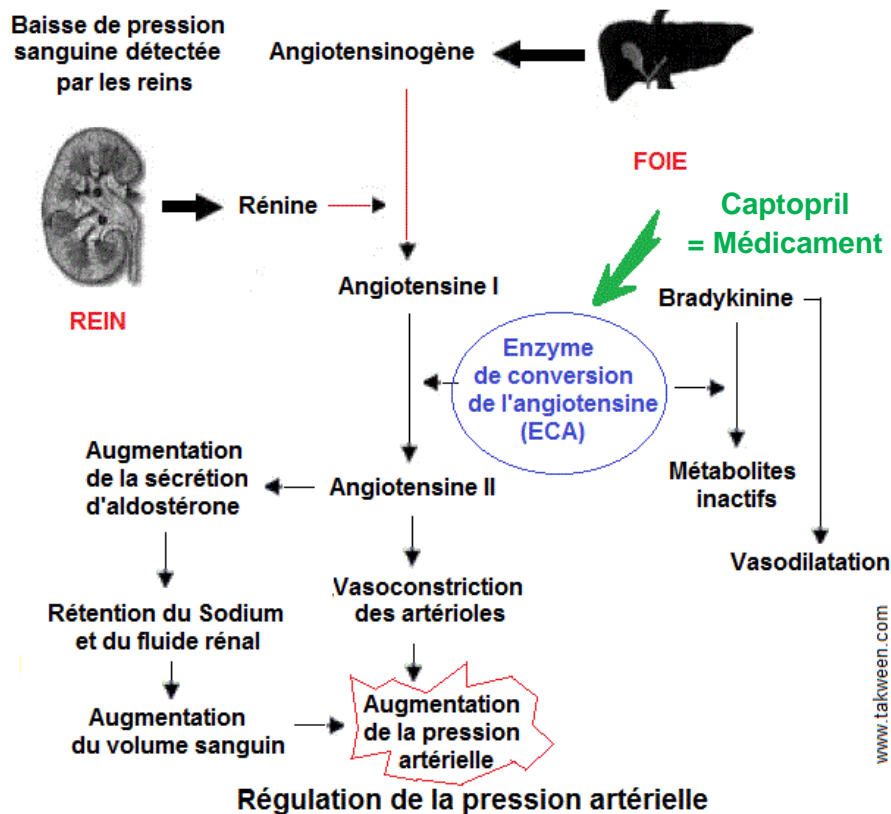


Figure 33 : Système rénine-angiotensine-aldostérone

Sur les 9 peptides BPP du venin de *Bothrops jararaca*, seuls 2 suscitèrent un intérêt pour le développement d'un médicament hypotensif : le **pentapeptide BPP5a** et le **nonapeptide téprotide**. Cependant le BPP5a est très sensible aux dégradations enzymatiques, contrairement au téprotide qui est plus stable grâce à la présence de 4 acides aminés proline.

L'**activité antihypertensive** du téprotide étant bien démontrée, il a tout de même fallu développer d'autres molécules dérivées car celui-ci ne possède que peu d'activités par voie orale. En effet son activité est uniquement par voie intraveineuse. De plus son coût fut aussi un frein pour son utilisation (environ 1 million de dollars par kilo). C'est pour cela que le téprotide est le point de départ de **molécules plus stables** notamment par voie orale et moins chères à produire, qui aboutira à la création du **captopril**.

Plusieurs essais ont été réalisés pour trouver la formule la plus adaptée. Des études de structure activité ont été réalisées pour déterminer la séquence qui se lie au site actif de l'ECA. C'est la séquence **tryptophane-alanine-proline** du téprotide qui est la plus optimale pour se lier au site actif de l'enzyme. On démontra aussi que la substitution du **tryptophane** de la séquence par la **phénylalanine** produisait une séquence ayant les mêmes propriétés mais étant beaucoup **plus stable**.

Un essai de synthèse fut réalisé avec pour base l'**acide benzy succinique**, un analogue de la phénylalanine. Cette molécule possède la capacité de se lier à la proline selon les séquences mises en évidence pour donner la **benzylsuccinyl-L-proline**. Cette dernière a une efficacité médiocre, mais possède toutes les propriétés d'un inhibiteur

spécifique de l'enzyme de conversion. Il a donc fallu modifier légèrement cette molécule pour la rendre plus active.

La **fonction carboxylate** fut remplacé par la **fonction sulfhydryl** ce qui augmenta la capacité inhibitrice de l'ECA d'un facteur de 2000. Puis l'addition d'une fonction méthyl en 2 sur le résidu succinyl conduisit à la création du **captopril**, le chef de file des **IEC**. Les structures du téprotide et du captopril sont représentées sur la figure qui suit (figure 34) (33) (40).

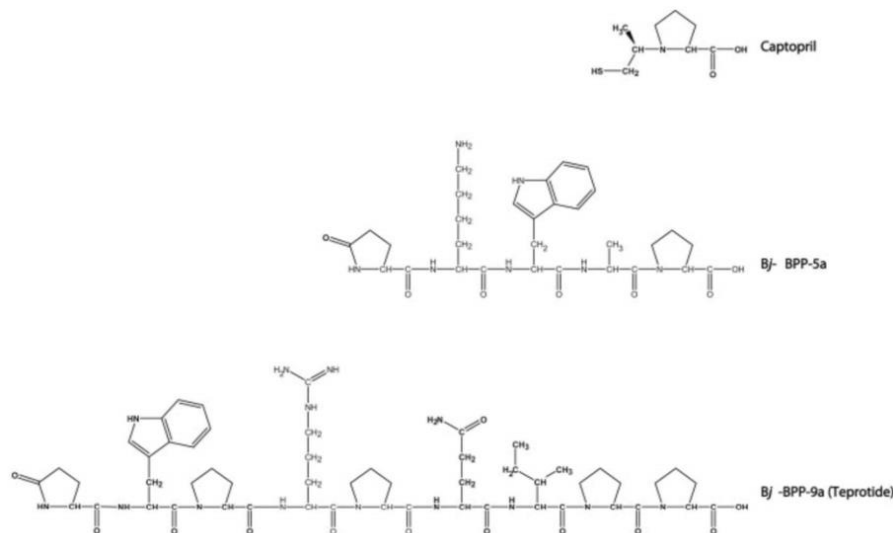


Figure 34 : Structure du Captopril, du BPP5a et du Téprotide

Le **captopril** a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 6 avril 1981 par la « Food and Drug Administration » (FDA) et est toujours commercialisé aujourd'hui. Cependant d'autres médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine furent développés par la suite à partir du captopril afin notamment de **diminuer les effets indésirables**. Ceci est à l'origine d'une classe utilisée principalement dans l'hypertension artérielle : les IEC ou **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (figure 35) (33).

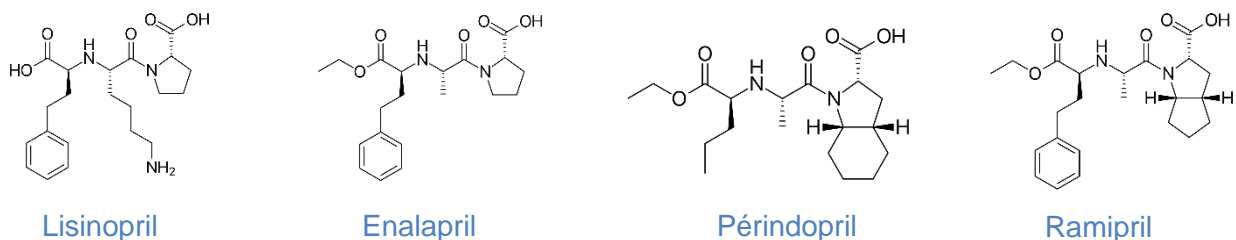


Figure 35 : Structure de quelques IEC dérivés du captopril : lisinopril, énalapril, périndopril et ramipril

Cet exemple est l'un des plus marquants et **mieux aboutis**, permettant de comprendre le développement d'une substance thérapeutique à partir d'un venin. En effet le recul et les connaissances sur ces molécules sont suffisants pour une **bonne utilisation thérapeutique** dans des indications dont la principale est le traitement de **l'hypertension artérielle** (41).

## 2. Ziconotide

Le **Ziconotide** est une molécule dont l'origine provient des Cônes marins. En effet des chercheurs ont étudié le venin des Cônes marins et notamment de *Conus magus* (figure 36) sur des modèles animaux (souris). Cela provient notamment des travaux de Baldomero Olivera, un chimiste philippin travaillant à l'Université de l'Utah connu pour la découverte de toxines de cônes marins en collaboration avec Michael McIntosh, un chercheur de l'Université de l'Utah (42).



Figure 36 : *Conus magus*

Les chercheurs ont remarqué que les souris traitées par le venin de ce cône avaient des **tremblements convulsifs** et ils réussirent à identifier le composé responsable de l'activité : l' **$\omega$ -conotoxine MVIIA**. Ce composé étant trop peu stable pour être manipulé, des chercheurs réalisèrent plusieurs hémisynthèses ou synthèses partielles à partir de l' $\omega$ -conotoxine MVIIA pour aboutir dans les années 1980 à la découverte du **ziconotide** (figure 37).

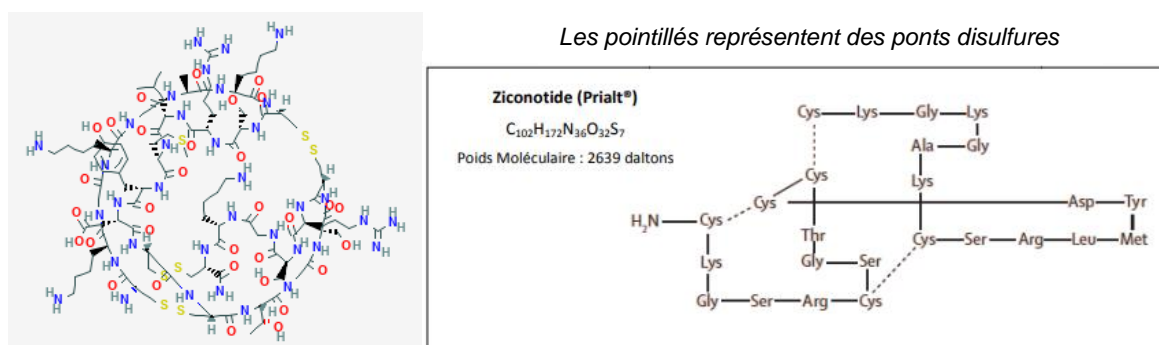


Figure 37 : structure moléculaire du ziconotide à gauche et simplifiée à droite avec l'enchaînement des acides aminés

Le ziconotide possède des **propriétés analgésiques** 1000 fois supérieures à la morphine pour traiter certaines douleurs. De plus le ziconotide agit sur les **douleurs neuropathiques** et ne provoque **pas d'accoutumance**. (33) (43).

Le ziconotide est un peptide constitué de 25 acides aminés. Il agit en **inhibant les canaux calciques de type N dans la moelle épinière**. Cela a pour conséquence de bloquer la libération d'autres médiateurs responsables de la sensation douloureuse. Ce peptide étant trop gros pour passer la barrière hémato-encéphalique, il doit être administré par **voie intrarachidienne**. Son action a lieu principalement dans la **corne postérieure de la moelle épinière** en empêchant la libération de médiateurs comme la substance P ou le glutamate (figure 38) (33) (43).

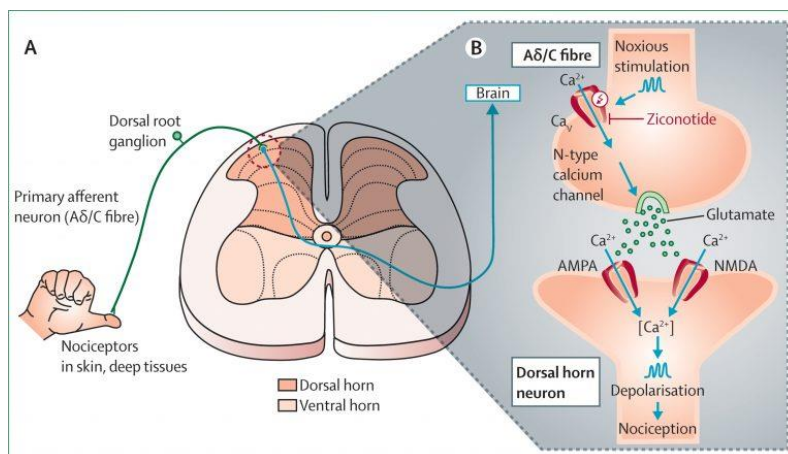


Figure 38 : Schéma du mode d'action du ziconotide par blocage des canaux calciques

Le ziconotide a obtenu une AMM européenne en 2005 sous le nom de Prialt® et est commercialisé par la société Elan Pharmaceuticals. Son indication est pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une **analgésie intrarachidienne**. Cependant il possède plusieurs effets indésirables importants, notamment du fait de son mode d'administration. C'est pour cette raison qu'il doit rester un **médicament à prescription limitée** (43) (44).

### 3. Exénatide

L'exénatide est une molécule indiquée dans le **diabète de type 2** qui a pour origine un lézard, le monstre de Gila, *Heloderma suspectum* (figure 39). C'est un lézard venimeux pouvant atteindre 60 cm vivant aux Etats-Unis et au Mexique dans des habitats plutôt arides proches de zones plus humides.



Figure 39 : Monstre de Gila, *Heloderma suspectum*

La découverte de cette molécule se produit à la suite de l'identification du **glucagon-like peptide 1** (GLP-1). Le GLP-1 (figure 40) permet d'augmenter la sécrétion d'insuline, la prolifération et la survie des cellules  $\beta$  du pancréas. Elle permet aussi de grandement diminuer la sécrétion de glucagon, retarder la vidange gastrique et de supprimer l'appétit. Toutes ces propriétés dans le but d'avoir une **action antidiabétique**. Cependant le problème est que la demi-vie du GLP-1 est très courte car elle est rapidement dégradée par des enzymes.

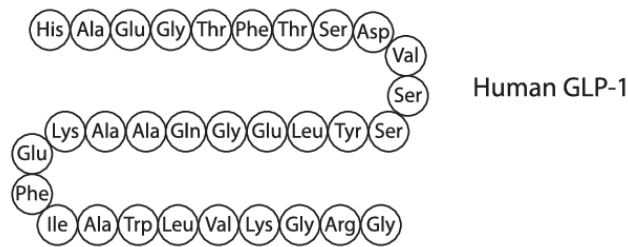


Figure 40 : Structure du GLP-1 naturellement présent chez l'homme

Par la suite, une étude de la composition et de l'activité du venin d'*Heloderma suspectum* a mis en évidence un peptide de 39 acides aminés présentant une analogie structurale de 53 % avec le GLP-1, appelé exendine-4. Cette molécule est plus stable que le GLP-1 et servira à l'élaboration de l'**exénatide** (figure 41) qui est l'analogue synthétique de l'exendine-4 (45).

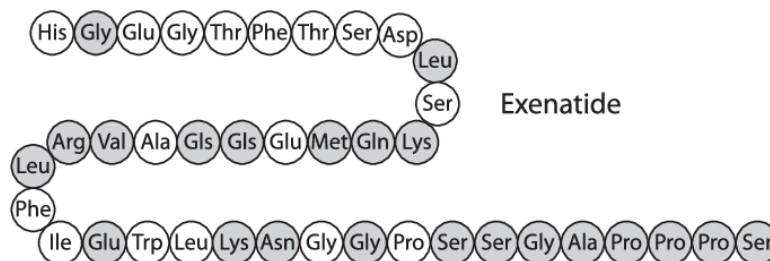


Figure 41 : Structure de l'exénatide et différence avec le GLP-1

L'exénatide obtient son AMM européenne le 20 novembre 2006 sous le nom de **Byetta**<sup>®</sup> en stylo injectable pour injection en sous-cutanée, dans l'indication du **diabète de type 2** en association avec d'autres traitements (pas en monothérapie). Quelques années plus tard une autre spécialité à base d'exénatide obtient l'AMM le 1<sup>er</sup> octobre 2014 sous le nom de **Bydureon**<sup>®</sup> toujours en injection. Son indication est réservée aux adultes de plus de 18 ans souffrant de **diabète de type 2** pour améliorer le contrôle glycémique en association avec d'autres traitements incluant l'insuline basale (46) (47) (48).

#### 4. Echistatine

**L'échistatine** est une molécule retrouvée dans le venin d'un serpent : l'Echide carénée, *Echis carinatus*, de la famille des Viperidae (figure 42). On retrouve ce serpent au Moyen-Orient et en Inde. Il a la particularité, lorsqu'il se sent menacé, de frotter ses écailles produisant ainsi un son continu. C'est un mécanisme sonore similaire à celui des crotales avec leur cascabelle.





Figure 42 : Echide carénée, *Echis carinatus*

L'échistatine naturelle a inspiré la synthèse d'une autre molécule : le **tirofiban** (figure 45), un **anti-agrégant plaquettaire** indiqué dans certains cas pour la prévention des infarctus du myocarde.

L'échistatine du venin fait partie de la famille des **désintégrines**. Cette protéine possède une **séquence spécifique RGD** qui permet la liaison avec une intégrine des plaquettes sanguines, appelée **GP1Ib/IIIa**. Il y a donc une compétition entre **l'échistatine** et la molécule physiologique possédant la séquence RGD qui est le **fibrinogène**. Cela a pour conséquence une inhibition de liaison entre le site RGD du fibrinogène et son récepteur plaquettaire, empêchant donc l'action physiologique de l'adhésion plaquettaire et donc empêche l'agrégation des plaquettes entre elles. L'échistatine a permis la modélisation et la synthèse du **tirofiban** qui est **plus stable**. C'est un **antagoniste des récepteurs GP1Ib/IIIa** des plaquettes (figure 43) (33) (49) (50).

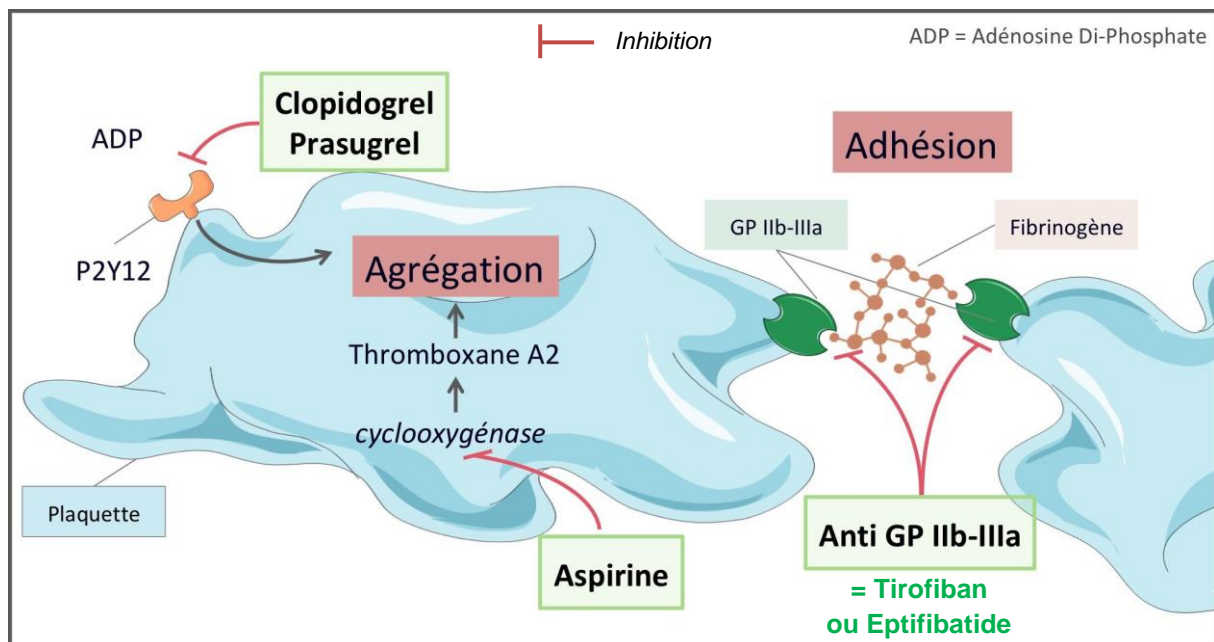


Figure 43 : Mécanisme d'action des anti-agrégants plaquettaires avec notamment le tirofiban

Le tirofiban a obtenu son AMM européenne le 30 juillet 1999 et est commercialisé sous le nom d'Agrastat®. Il est utilisé en perfusion et a pour indication la **prévention d'un infarctus du myocarde** précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST, dont le dernier épisode de douleur thoracique est

survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. C'est un médicament réservé à **l'usage hospitalier par des médecins spécialistes** (50) (51).

## 5. Barbourine

La **barbourine** est aussi une molécule présente dans le venin d'un serpent, *Sistrurus miliarius barbouri* (figure 44). Ce serpent de la famille des Viperidae est endémique du sud-est des Etats-Unis. C'est une sous-espèce de crotale pygmée.



Figure 44 : *Sistrurus miliarius barbouri*

Cette molécule est à l'origine du développement de **l'eptifibatide** (figure 45), un autre **anti-agrégant plaquettaire** indiqué dans certains cas dans la prévention de l'infarctus du myocarde.

La **barbourine** est aussi une **désintégrine** comme l'échistatine. Cette molécule possède une forte affinité et spécificité pour le **récepteur GPIIb/IIIa**. La barbourine inhibe donc par compétition ce récepteur, ce qui a pour conséquence de **diminuer l'agrégation plaquettaire** (figure 43) (33) (52).

**L'eptifibatide** a été conçu et développé pour imiter la petite partie active de la barbourine du venin de serpent. Il obtient son AMM européenne le 1<sup>er</sup> juillet 1999 sous le nom d'Integrilin®. C'est un **antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa** plaquettaire pour perfusion indiqué pour la **prévention d'un infarctus du myocarde** précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Ce médicament doit être utilisé **en association avec l'acide acétylsalicylique** ou une **héparine non fractionnée**. C'est un médicament réservé à **l'usage hospitalier par des médecins spécialistes** (50) (53).

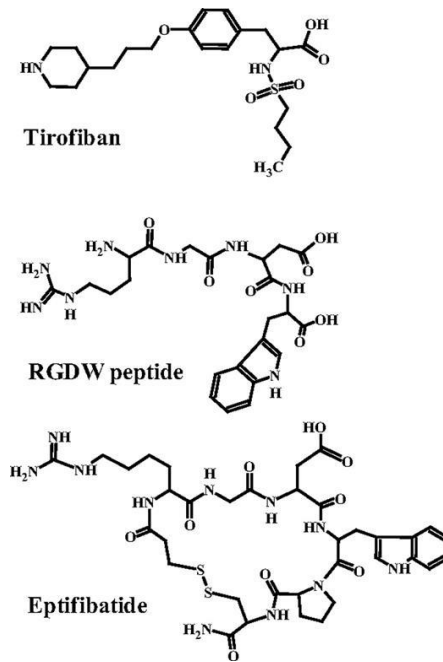


Figure 45 : Structure du Tirofiban et de l'Eptifibatide contenant la séquence RGD (Arg-Glu-Asp) (54)

Ainsi l'**eptifibatide** et le **tirofiban** agissent de la même manière du fait de leur structure proche (figure 44) et ont tous les deux pour origine un venin de serpent. Cependant ces deux molécules de mode d'action semblable proviennent de deux venins différents.

Ces médicaments cités précédemment sont pour l'instant les principaux ayant pour origine un venin. Pourtant beaucoup d'autres molécules issues de toxines sont encore dans des phases d'essais cliniques prometteurs. L'intérêt envers ces toxines est important pour la recherche et le développement de **nouveaux médicaments**. C'est l'exemple d'un projet européen pour la recherche sur les toxines de venin d'animaux : le **projet VENOMICS**.

### C. Projet européen VENOMICS

Le projet **VENOMICS** est un projet européen regroupant **5 pays** travaillant ensemble : la **France** (pays coordinateur), **Belgique**, **Espagne**, **Portugal** et **Danemark**. Ce projet fut accepté au niveau européen au début de l'année 2011 et débuta en novembre de la même année pour se terminer le 31 octobre 2015. Ce projet terminé avait pour but d'identifier les substances toxiques des venins, de pouvoir les reproduire et de découvrir de nouvelles propriétés toxiques pouvant être transformées en remèdes. VENOMICS est à l'origine de **la plus grande banque de toxines** qui sert dans le monde entier pour la recherche (55).

Ce projet commence par **l'élevage des animaux venimeux** jusqu'aux essais ou à **l'élaboration potentielle de nouveaux médicaments**. De l'animal au médicament il s'écoule un temps plutôt long. Pour la découverte et la caractérisation d'une toxine, cela prend 2 à 3 ans, puis ensuite il faut 10 à 15 ans supplémentaires pour développer et tester les nouveaux médicaments avant leur commercialisation (56).

## 1. L'élevage

L'élevage des animaux venimeux se passe dans une ferme inhabituelle en **Belgique** à Montrœul-au-Bois. Cette ferme regroupe 203 espèces animales venimeuses pour l'étude de leur venin. Ces espèces sont des araignées, des scorpions, des serpents mais aussi des lézards, batraciens ou arthropodes. Cet élevage est géré par la société **Alphabiotoxine**.

Les animaux élevés par cette société sont des animaux nés en captivité provenant soit de leur élevage, soit d'autres élevages compétents. Ainsi cela permet une certaine **traçabilité** quant à l'origine des espèces utilisées et donc des venins. En effet des animaux d'une même espèce mais d'une origine géographique différente auront un venin différent, d'où l'importance de cette traçabilité. Dans toutes les étapes de manipulation de ces animaux, un soin particulier est apporté au **respect de l'animal**.

Majoritairement, chaque animal est maintenu dans une loge individuelle. Bien évidemment, une hygiène stricte est respectée pour le bien-être de l'animal. L'alimentation est de qualité et adaptée à chaque espèce, avec des quantités correspondant à leurs besoins. Des **contrôles vétérinaires** sont réalisés régulièrement par un organisme externe à la société Alphabiotoxine pour garantir le bon état de santé de chaque animal (57).

Ainsi tous les soins nécessaires sont apportés à chaque animal à la fois pour garantir le bien-être de ceux-ci mais aussi pour garantir la qualité des venins récoltés.

## 2. Récolte

La **récolte** des venins, aussi appelé « **traite** » est également réalisée au même endroit que l'élevage. Il existe différentes techniques de récoltes en fonction de l'espèce utilisée. Mais bien évidemment, tout se fait dans le respect de l'animal.

Les techniques les mieux connues et les plus maîtrisées sont celles utilisées pour la **récolte du venin de serpent**. Cependant selon l'espèce il existe plusieurs techniques de récoltes avec du matériel différent. Pour certaines espèces le blocage de la tête suffit alors que pour d'autres il faut les immobiliser dans un tube en plastique : c'est la **technique du tubing**. Pour les serpents, le but est de les faire mordre le bord d'un verre pour permettre de récolter le venin. Le venin coule par le déploiement des crochets (figure 46) (58).



Figure 46 : Photo de la récolte de venin d'un serpent

Pour les autres types d'animaux, les techniques sont différentes. En effet la **connaissance du fonctionnement de l'appareil venimeux** de ces espèces est importante pour pouvoir récolter au mieux les venins tout en respectant leur bien-être. Certains animaux sont très petits comme certaines araignées ou insectes, mais les techniques sont adaptées.

Pour certaines espèces, les techniques avec une **action mécanique** pour extraire le venin ne sont pas possible. Donc l'extraction dans ces cas-là est réalisée par **stimulations électriques** pour permettre la contraction des muscles et l'éjection du venin. Ces stimulations sont de **faible intensité** et ne nuisent pas à l'animal. De plus cela n'altère pas non plus la qualité des venins (57).

Une fois le venin récolté, il est tout de suite **lyophilisé**. C'est-à-dire qu'il est congelé, puis il y a une évaporation sous vide de la partie liquide glacée. On obtient ainsi un venin sous forme de **poudre** ou « **venin sec** » qui est très stable et qui garde toutes ses propriétés biologiques (59).

### 3. Banque de toxines

Après l'obtention des **venins lyophilisés**, ils sont envoyés dans des laboratoires de recherches, dont un se situe en France à Saclay près de Paris. Les chercheurs ont ainsi pu mettre en évidence plus de **3 600 toxines** extraites de venins de divers animaux. De plus ils ont réalisé un **séquençage** de ces toxines, permettant d'obtenir plus de 25 000 séquences peptidiques de toxines par analyses génétiques. Ces séquences peptidiques correspondent aux parties des toxines présentant des **propriétés actives**. Toutes ces données sont regroupées dans une **banque de toxines**, mise à disposition de tous les chercheurs du **monde entier** pour la recherche de nouvelles thérapeutiques.

C'est la banque de toxines la **plus grande du monde**. Grâce à celle-ci, des chercheurs ont déjà réussi à synthétiser plusieurs milliers de toxines *in vitro*. Le but de cette synthèse est d'obtenir la même toxine que celle naturellement présente dans un venin en copiant les composants, mais en s'affranchissant de la source originale, c'est-à-dire en **épargnant les animaux**. Ainsi cela permet de pouvoir **reproduire une molécule naturelle** pour l'utiliser ensuite dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments (59) (60).

#### D. Exemple de molécules en cours d'étude

##### 1. Mambaquarétine-1 dans la Polykystose rénale

La **polykystose rénale** est une maladie génétique pouvant être mortelle. Elle se traduit par la présence de **kystes** remplis de fluide au niveau des **reins**. Cela a pour conséquence d'empêcher le fonctionnement normal des reins conduisant à une **insuffisance rénale**.

La **polykystose rénale autosomique dominante** (PKD) est une des maladies monogéniques les plus communes dans le monde. Cette maladie pourtant bien connue, aucun traitement satisfaisant n'a encore été développé. Cependant des chercheurs ont remarqué qu'il y avait une **accumulation anormale d'adénosine monophosphate cyclique** (AMPc) dans les reins affectés. Cette AMPc est synthétisée par une enzyme, l'adenylyl cyclase, elle-même régulée par des protéines G hétérotrimériques. L'AMPc a pour conséquence d'augmenter l'accumulation de fluide dans les reins et de stimuler la prolifération cellulaire. Les protéines G sont régulées quant à elles par des récepteurs

couplés à ces protéines G situés sur la membrane cellulaire. Plusieurs études ont démontré qu'un de ces récepteurs est présent en grande quantité dans les kystes : le **récepteur de la vasopressine de type 2 (V2R)**.

Ainsi ce récepteur, le V2R, est une bonne **cible thérapeutique** car il est le point de départ de la cascade conduisant à la production d'AMPc. Il existe déjà une molécule capable de bloquer ce récepteur, le **tolvaptan** (Jinarc®). En revanche, il est **peu sélectif** et bloque aussi d'autres récepteurs conduisant à des effets indésirables comme une **toxicité hépatique**. Ainsi les chercheurs tentent de trouver des molécules plus sélectives.

Les recherches menées à Saclay dans le cadre du projet VENOMICS ont permis d'identifier plusieurs protéines agissant sur les récepteurs couplés aux protéines G et notamment le V2R. Ces protéines sont présentes dans les **venins des serpents** de la famille des **mambas**, du genre *Dendroaspis*. Par la suite les chercheurs ont réussi à identifier une toxine capable d'avoir une action **antagoniste sur le V2R** : la **mambaquarétine-1**. Ce peptide de 57 acides aminés provient du venin du mamba vert, *Dendroaspis anguiceps*. Il a par la suite pu être synthétisé chimiquement. La mambaquarétine-1 agit spécifiquement sur le V2R avec une **forte affinité** (figure 47). C'est donc la molécule idéale (59).

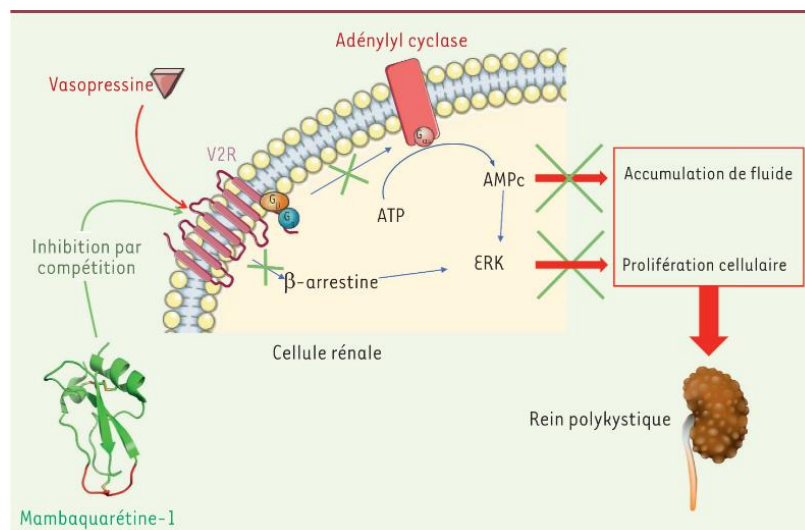


Figure 47 : Mécanisme d'action de la mambaquarétine--1 par antagonisme des récepteurs à la vasopressine

Des essais ont été réalisés sur des modèles animaux, notamment des souris. L'administration de mambaquarétine-1 provoque un **effet aquarétique**, c'est-à-dire l'augmentation du volume des urines ainsi qu'une baisse de l'osmolarité. Ainsi cela montre bien l'effet **antagoniste à l'effet de la vasopressine**, qui elle possède un effet antidiurétique. La comparaison sur des souris mutées traitées et non traitées montre une **diminution du nombre de kystes** ainsi qu'une **amélioration de la fonction rénale** notamment par normalisation des taux de créatinine et d'urée sanguins (61).

Cet exemple montre bien l'utilité du projet VENOMICS. Cependant d'autres essais doivent être réalisés sur cette molécule, notamment chez l'homme, avant de pouvoir la commercialiser.

## 2. Venin de *Polybia paulista*

### a) Présentation de *Polybia paulista*

*Polybia paulista* est une espèce de guêpe de couleur sombre originaire d'Amérique du Sud, notamment du Brésil (figure 48). C'est une espèce sociale qui vit en colonie. Comme d'autres espèces vivant en colonie, il y a une hiérarchisation et chaque individu s'occupe d'une tâche dans la colonie. C'est une espèce venimeuse qui utilise son venin pour se défendre et défendre la colonie. Le venin de cette guêpe semble particulièrement intéressant et plusieurs études sont en cours.



Figure 48 : *Polybia paulista*

### b) Propriétés antibiotiques

De plus en plus de bactéries deviennent **multirésistantes** aux antibiotiques disponibles. C'est pour cette raison que les chercheurs tentent de découvrir de **nouvelles molécules antibiotiques**. Des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT) ont découvert dans le venin d'une espèce de guêpe une toxine antibiotique intéressante. Ils se sont intéressés à l'espèce *Polybia paulista* provenant d'Amérique du sud.

Ces chercheurs ont réussi à identifier une dizaine de molécules avec une activité antibiotique, mais seulement une possède une action plus puissante et plus intéressante. Toutes ces molécules sont assez efficaces mais toxiques pour l'homme. Le peptide le plus intéressant appelé **Polybia-CP** ne possède que 12 acides aminés (Ile-Leu-Gly-Thr-Ile-Leu-Gly-Leu-Leu-Lys-Ser-Leu), il est donc facile à manipuler et étudier. Les scientifiques ont ainsi synthétisé **plusieurs variantes** de ce peptide en modifiant la molécule suffisamment pour enlever sa toxicité tout en gardant les propriétés antibiotiques. Les différentes variantes avaient des **structures hélicoïdales** ainsi qu'un **degré d'hydrophobicité différents**. Ce sont ces deux paramètres qui conditionnent les **propriétés antibiotiques** de la molécule par une **action directe sur les membranes des bactéries**.

Les variantes les plus efficaces sur les bactéries ont été testées sur des cellules rénales embryonnaires humaines *in vitro* pour **évaluer la toxicité**. Celles qui n'étaient pas toxiques ont été administrées à des souris infectées par *Pseudomonas aeruginosa*, provoquant fréquemment des infections respiratoires et urinaires. Plusieurs variantes ont permis de réduire l'infection, mais une seule a permis **d'éradiquer la bactérie** en seulement 4 jours. Le problème est que cette molécule **très efficace** nécessite des **doses administrées très importantes**.

Ainsi les chercheurs tentent de trouver une variante aussi efficace et sûre mais pouvant être utilisée à des **doses plus faibles**. Cependant les techniques utilisées sur ce peptide pourraient servir de modèle pour développer de nouveaux antibiotiques à partir de peptides naturels (62).

### c) Propriétés anticancéreuses

Le venin de la guêpe *Polybia paulista* contient une molécule intéressante en cancérologie, le **peptide Polybia-MP1** ou MP1 composé de **14 acides aminés** (Ile-Asp-Trp-Lys-Lys-Leu-Leu-Asp-Ala-Ala-Lys-Gln-Ile-Leu), possédant des **propriétés anticancéreuses** et **bactéricides**. Cette molécule est particulièrement intéressante parce qu'elle cible et détruit les cellules cancéreuses **sans endommager les autres cellules saines**. Des chercheurs brésiliens et britanniques ont voulu connaître le mécanisme d'action de cette molécule.

Pour comprendre, la membrane des cellules de mammifère est composée de phospholipides et particulièrement ceux qui nous intéressent, des **phosphatidylsérines** (PS) et **phosphatidyléthanolamines** (PE) localisés dans le **feuillet interne** de la membrane. En revanche dans les cellules cancéreuses, ces phospholipides se retrouvent dans le **feuillet externe** et donc directement à la **surface de la cellule**. Ainsi les membranes des cellules cancéreuses perdent leur caractère asymétrique.

Après différents essais, des chercheurs ont montré que MP1 s'attachait préférentiellement aux cellules présentant des PS sur la face externe de la membrane, d'un facteur 7 à 8. MP1 interagit avec les phospholipides anormalement présents sur la surface des cellules cancéreuses provoquant **des pores** dans la membrane et conduisant à la **destruction de la cellule**. De plus, les chercheurs ont montré que la présence de PE favorise la capacité du MP1 à détruire **rapidement** la membrane, en **augmentant la taille des pores** d'un facteur 20 à 30.

Ainsi MP1 agissant seulement sur les cellules cancéreuses semble particulièrement intéressante pour avoir des applications en santé humaine. Cette molécule pourrait être un des premiers anticancéreux à agir sur la composition lipidique de la membrane des cellules et donc serait la découverte d'une **nouvelle classe d'anticancéreux**. Cela semble intéressant dans les thérapies combinées avec **moins d'effets indésirables** (63).

Le venin de cette petite guêpe d'Amérique latine est donc très intéressant pour le développement de **nouvelles thérapeutiques**. Ce simple venin pourrait servir au développement d'un **nouvel antibiotique** ainsi que d'une **nouvelle classe d'anticancéreux**. Cela montre encore une fois l'utilité de la recherche sur les molécules naturelles.



### III. Utilisation de certains venins

---

Les venins malgré leur dangerosité et leur difficulté de manipulation sont utilisés dans plusieurs domaines et sont très utiles.

#### A. Elaboration d'antidotes anti-venin à partir de venin

Comme vu précédemment, chaque venin est différent en fonction des espèces. Ainsi pour élaborer des **antidotes**, il faut le faire pour chaque espèce venimeuse ou chaque type de venin. C'est pour cette raison qu'il n'existe pas encore tous les antidotes correspondant à tous les types de venin. En revanche les scientifiques essaient de trouver en priorité des antidotes pour les espèces les plus dangereuses où les envenimations sont les plus fréquentes.

Pour élaborer un **antidote anti-venin**, on utilise le venin souhaité préalablement **lyophilisé** comme vu précédemment. Ensuite on va utiliser un animal comme un **mouton**, un **lapin**, une **chèvre** ou le plus souvent un **cheval**. Ces animaux vont servir à la production d'**anticorps** dirigés contre les constituants du venin. Pour cela le venin est d'abord mélangé à une solution saline pour être dilué à une **dose bien inférieure** à la dose létale pour qu'il n'y ait aucune action sur l'animal. Progressivement les doses injectées sont de plus en plus concentrées en venin, mais cela n'a pas d'effets sur l'animal car son organisme produit des anticorps qui neutralisent les constituants du venin. Ce processus dure **environ 6 mois**. La dernière dose injectée est en général jusqu'à 50 fois supérieure à la dose létale pour une personne adulte, sans que cela n'ait d'effet sur l'animal. Une fois l'animal bien immunisé, on récupère du sang. Ce sang est ensuite centrifugé pour récupérer les **anticorps** de l'animal. Puis ces **anticorps** sont triés et isolés pour ne garder que les **parties actives efficaces** contre le venin testé. Finalement ce qui est obtenu est un **anti-venin** qui est prêt à être utilisé (7) (8).

Cette technique d'élaboration d'anti-venin est semblable à la technique de la **vaccination**, qui permet la production d'anticorps spécifiques dirigés contre certains composants.

#### B. Comprendre des mécanismes physiologiques

Les molécules retrouvées dans les venins possèdent généralement une **spécificité** et une **affinité** particulières à certains récepteurs ou autres molécules. Cette spécificité a permis d'étudier de nombreux **mécanismes physiologiques** ou **pharmacologiques** dans des disciplines variées telles que l'**hématologie**, la **neurologie** ou encore l'**allergologie**. Voici quelques exemples de mécanismes découverts résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 4).

Tableau 4 : Exemples de découvertes grâce à l'utilisation de venins

Origine du venin	Mode d'action	Mécanismes découverts
<b>Cobra</b>	Dégradation enzymatique des acides nucléiques par 5'nucléotidase par exemple	Structure des acides nucléiques
	Dégradation des phospholipides membranaires et libres	Hémolyse Physiologie de la membrane cellulaire Biochimie des phospholipides et leur rôle dans la coagulation sanguine
	Fixation spécifique d'une neurotoxine sur le récepteur cholinergique et blocage de l'influx nerveux	Isolement, caractérisation et étude de ce récepteur ; analyse de son fonctionnement précis dans la transmission nerveuse
<b>Vipères et crotales</b>	Intervention dans le processus de coagulation sanguine	Exploration, de l'hémostase et des étiologies des syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, tels que l'hémophilie
<b>Crotales</b>	Inhibition de l'angiotensine II	Hypertension artérielle d'origine rénale
	Activation de la bradykinine	Réaction inflammatoire : vasodilatation, œdème, douleur
<b>Méduse, Cobra</b>	Activation du complément et libération de médiateurs de l'inflammation	Allergie et anaphylaxie. Rôle de l'inflammation dans la défense immunitaire
<b>Beaucoup d'espèces différentes : grenouilles, méduses, serpents, insectes, cônes</b>	Fixation spécifique de toxines ou d'alcaloïdes sur divers récepteurs de cellules nerveuses	Fonctionnement et rôle de ces neurorécepteurs dans des conditions physiologiques ou pathologiques : étiologie de plusieurs maladies nerveuses

La **structure** de la molécule d'ADN a pu être découverte grâce à l'utilisation de venin. En effet, Watson et Crick découvrent en 1953 la structure de l'ADN. Pour cela ils utilisent des **enzymes** extraites de **venin de serpents**, notamment la **5'nucléotidase** provenant du venin de serpents genre **Naja**. Ces enzymes ont longtemps été utilisées pour déterminer la séquence des bases des acides nucléiques. La découverte de la structure de l'ADN a permis à Watson, Crick et Wilkins d'obtenir le **prix Nobel** de médecine ou physiologie en 1962. C'est une avancée scientifique majeure qui montre l'importance et l'utilité d'utiliser les venins en recherche.

De nombreuses pathologies du système nerveux liées à un dysfonctionnement des récepteurs ou des médiateurs comme la **dépression**, **maladie d'Alzheimer** ou encore la **schizophrénie** peuvent être étudiées grâce à des **neurotoxines**. Certaines toxines agissent sur des **récepteurs canaux** qui ont pour rôle de favoriser le passage du **potassium** à travers la membrane du neurone afin de **propager l'influx nerveux**. Certaines toxines comme les **dendrotoxines** extraites de venin de mamba du genre *Dendroaspis* ou encore des toxines de certains scorpions agissent sur ces **canaux potassiques**. Ainsi, grâce à des **marqueurs** permettant d'identifier les **toxines liées aux récepteurs potassiques**, l'utilisation de ces toxines a permis de montrer la **disparition progressive** de canaux potassiques lors de la **sénescence** ou du **vieillessement physiologique**. Cela a aussi permis de découvrir la **réduction** significative et précoce du **nombre de ces canaux** dans la **maladie d'Alzheimer**. Cela permet donc d'avoir de nouvelles possibilités thérapeutiques intéressantes, grâce à la découverte de **nouveaux mécanismes physiopathologiques** (64) (65).

Les venins ont également un rôle important dans le domaine de **l'hématologie**. En effet le venin des serpents de la famille des Viperidae contient des substances qui ciblent les **plaquettes sanguines**. Cela a pour conséquence d'agir sur la **coagulation sanguine**. La membrane des plaquettes sanguines est composée notamment de **phospholipides**, qui sont la cible des **phospholipases** contenues dans le venin. De plus beaucoup d'enzymes contenues dans le venin des Viperidae se substituent à des **facteurs de coagulation** physiologiques, ce qui provoque des **désordres de la cascade de coagulation** provoquant des phases **hémorragiques** ou des risques **thrombotiques** en fonction des espèces impliquées. La majorité des pathologies de la coagulation et leurs mécanismes ont été découverts et étudiés grâce au **venin de ces serpents**. Notamment les **pathologies touchant les plaquettes sanguines** (comme la thrombocytose) à l'origine par exemple de l'oblitération progressive des vaisseaux entraînant des embolies ont pu être étudiées grâce aux **phospholipases** des venins de Viperidae mais aussi des venins de certains insectes. Ces venins contiennent aussi des composés qui agissent et se lient sur des **récepteurs plaquettaires**. Ainsi leur utilisation a permis de découvrir les **mécanismes d'action** de l'agrégation plaquettaire et la **fonction** de ces récepteurs (66).

Par conséquent les venins ont joué et jouent encore un **rôle important** dans la **recherche fondamentale**, afin d'acquérir de nouvelles connaissances sur des **mécanismes physiologiques** ou **pharmacologiques**.

### C. Utilisation pour le diagnostic médical

Il existe **deux domaines** où les venins sont utilisés pour le **diagnostic**. Tout d'abord la majorité des venins utilisés proviennent de **serpents** et sont utilisés pour des tests diagnostiques en **hématologie**. Comme vu précédemment les serpents de la famille des Viperidae possèdent un venin agissant sur **l'hémostase** et la **coagulation**. Cependant il existe aussi des tests utilisant des venins en **neurologie**. Voici quelques exemples résumés dans le tableau suivant (tableau 5) (64).

Tableau 5 : Exemples de tests diagnostiques avec l'origine de la toxine utilisée ainsi que le mode d'action

Test	Toxine ou origine	Mode d'action	Utilisation diagnostic
<b>Temps de Reptilase®</b>	Batroxobine (aussi utilisé comme médicament anti-hémorragique) du venin de <i>Bothrops atrox</i>	La reptilase transforme le fibrinogène en fibrine	Anomalie de la fibrinoformation ou surveillance d'un traitement anticoagulant
<b>Temps de coagulation à l'écarine (<i>Echis carinatus</i>)</b>	Ecarine du venin d' <i>Echis carinatus</i>	Transforme la prothrombine en meizothrombine, qui induit la transformation du fibrinogène en fibrine	Surveillance d'un traitement par anticoagulant comme la bivalirudine ou comme un inhibiteur de la thrombine (dabigatran)
<b>Temps de venin vipère Russel dilué (dRVVT)</b>	Venin de <i>Daboia russelii</i>	Activation du facteur X qui transforme la prothrombine en thrombine en présence du facteur V et de phospholipides	Recherche du syndrome des antiphospholipides, détection d'anticoagulants de type lupique Test de coagulation
<b>Test à la botrocétine</b>	Botrocétine du venin de <i>Bothrops neuwiedi</i>	C'est un puissant agrégant plaquettaire, évalue la fixation des multimères solubles du vWF à la GPIb au niveau plaquettaire	Anomalie de l'agrégation plaquettaire
<b>Utilisation d'<math>\alpha</math>-neurotoxines</b>	Exemple : $\alpha$ -bungarotoxine du venin de <i>Bungarus</i>	Les $\alpha$ -neurotoxines se fixent aux récepteurs cholinergiques	Diagnostic et surveillance de la myasthénie auto-immune

En 1952, un **test de grossesse** était préparé à l'aide de **venin de serpent**. En effet, ce test utilisait la sensibilité des **hématies de chevaux** aux **lysophospholipides sériques** qui sont plus abondants chez la **femme enceinte**. Le venin de cobra contenant des **phospholipases** était utilisé pour libérer ces **lysophospholipides**. Cependant, en raison de **l'absence de spécificité** du test, il fut rapidement **abandonné**.

Les venins de serpent sont beaucoup utilisés en **hématologie** dans des tests de diagnostic pour des **troubles de l'hémostase**. En effet comme vu précédemment, les venins de serpents contiennent différents composés pouvant intervenir à différentes étapes de la **cascade de coagulation**, soit en ayant une action **anticoagulante** ou soit une action **favorisant la coagulation** (figure 49). Ainsi les tests diagnostiques se servent de ces composés extraits de venin soit comme substitut ayant le même effet qu'une molécule physiologique ou au contraire comme une molécule ayant un effet opposé à une molécule physiologique. Cela permet de détecter s'il y a la présence d'une anomalie concernant une **étape précise** de la coagulation.

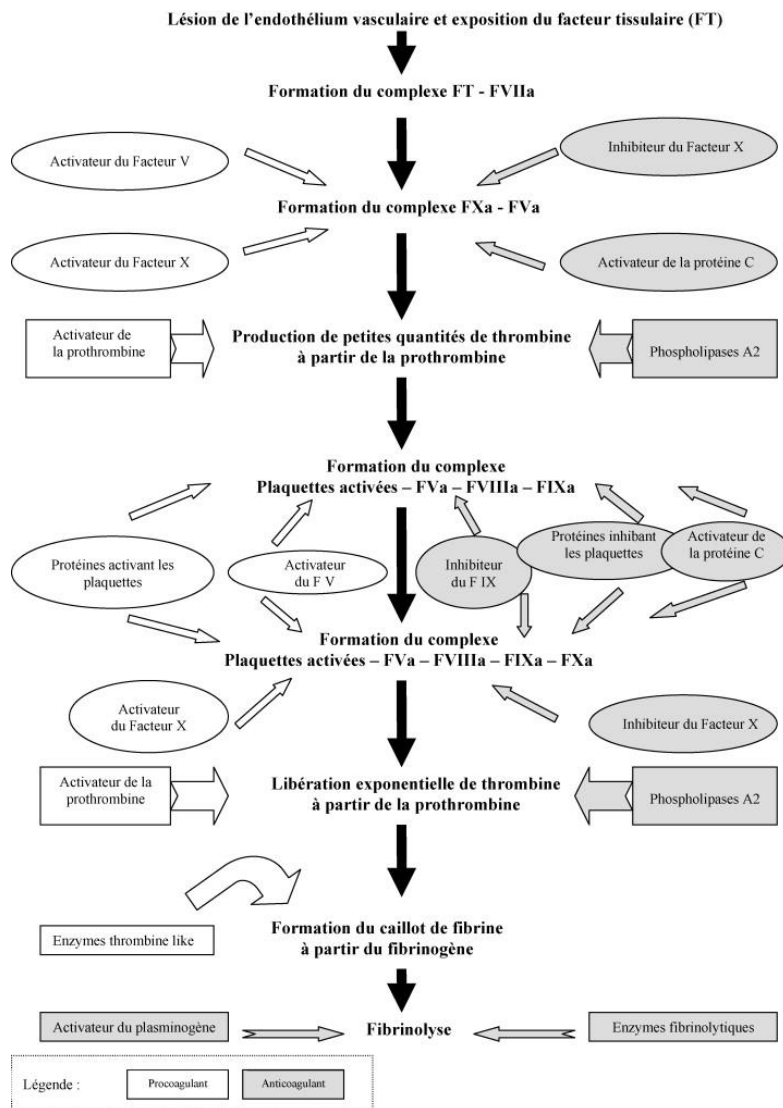


Figure 49 : Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents (67)

En **neurologie**, l'utilisation de **neurotoxines-α** permet de diagnostiquer et de quantifier le **taux d'anticorps** produits contre les **récepteurs cholinergiques** chez des patients souffrant de **myasthénie auto-immune**. Pour cela, les **neurotoxine-α** sont **radiomarquées** avec un marqueur (Iode 135 par exemple). Ces toxines se fixent sur les récepteurs cholinergiques qui sont la cible d'auto-anticorps dans cette pathologie. Ainsi le **couplage** des neurotoxines avec les récepteurs sont mis en présence du sérum du patient malade. Les anticorps présents dans le sérum se fixent sur les récepteurs. Il se crée alors une **compétition** entre les neurotoxines et les anticorps. Après élimination des réactifs en excès, on peut doser la quantité de **récepteurs saturés** par les anticorps et mesurer leur **concentration**. Tout cela grâce au marquage des neurotoxines qui permet de déduire le taux d'anticorps fixé sur les récepteurs. Ce test permet **d'identifier la pathologie**, d'étudier son **évolution** ainsi que **l'efficacité des traitements** (65).

L'utilisation des venins pour le diagnostic reste encore **modeste** et **limitée** principalement aux venins de serpents ainsi qu'aux domaines de **l'hématologie** et de la **neurologie**.

## D. Utilisation en médecine traditionnelle

Depuis des siècles, certains animaux et leur venin sont utilisés comme remède dans certaines affections. Voici quelques exemples :

### 1. Sangsue

L'utilisation de sangsue en médecine s'appelle **l'hirudothérapie** et remonte au moins à **l'Antiquité égyptienne**. Beaucoup de civilisations ont utilisé cet animal. Cette technique est toujours utilisée de nos jours dans certains cas. Le principe est d'utiliser la capacité des sangsues à **absorber le sang**. En même temps, ces sangsues injectent grâce à leur salive un **anticoagulant** appelé **l'hirudine** ainsi qu'un **anesthésique naturel**. Vers 100 avant J.C. dans l'Empire romain, on les recommande contre le **gonflement des hémorroïdes**. Au fil des siècles on les recommanda dans différentes indications. Avicenne dans son ouvrage, indique que les sangsues sont plus utiles que les ventouses pour retirer le sang et indique aussi les sangsues dans certaines **maladies de peau**. Plus tard, on se rendit compte que les sangsues étaient plus efficaces que les saignées qui étaient largement pratiquées (68).

### 2. Scorpion

Les scorpions sont utilisés par la **médecine traditionnelle chinoise**. Le premier ouvrage mentionnant l'utilisation de scorpion est le Kaibao Bencao publié en 974. Dans cet ouvrage le scorpion était appelé Xie et était indiqué dans les **contractures**, les **tremblements**, les **troubles de la vision** ainsi que pour les personnes atteintes de **convulsions** et **d'épilepsie**. A ce titre, le scorpion était très utilisé pour traiter les **enfants atteints d'épilepsie**. On utilisait le scorpion entier **séché** ou uniquement sa queue. On pouvait également l'utiliser réduit en **poudre** (69).

### 3. Crapaud

Les crapauds sont toujours utilisés en **médecine traditionnelle chinoise**. En effet, on utilise de la **poudre de peau** de crapaud **séchée** de *Bufo venenum*. Cette poudre était notamment utilisée à **faibles doses** pour les effets **tonicardiaques** du venin de ce crapaud. Le mucus de *Bufo marinus* est encore de nos jours utilisé pour fabriquer une **drogue** aux vertus **aphrodisiaques** et **hallucinogènes** utilisée par le **culte vaudou** dans certaines croyances (35).

Il existe de nombreuses autres utilisations d'animaux venimeux en **médecine traditionnelle**. Par exemple le **venin d'abeille** est toujours utilisé dans certaines médecines traditionnelles. Je consacre un chapitre entier au venin d'abeille un peu plus loin (cf chapitre III.F.).

#### E. Utilisation en homéopathie

**L'homéopathie** est de nos jours très utilisée et considérée comme une **médecine alternative** aux médicaments allopathiques. Cette médecine plus **naturelle** a été fondée à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle par Samuel Hahnemann. L'homéopathie utilise des composants **minéraux, animaux** ou **végétaux** à des doses infinitésimales. Ainsi les animaux venimeux et leurs toxines ont une importance dans cette thérapeutique. **Trois grands principes** régissent le domaine de l'homéopathie : le principe de **similitude**, **l'infinitésimalité** et le principe de **globalité**.

##### 1. Principe de similitude

Dans l'homéopathie, une maladie est soignée par une substance qui provoque, chez un individu sain, les **mêmes symptômes** que ceux qui **se manifestent chez le malade**. Cela signifie que les **semblables** se guérissent par les **semblables**, ce qui diffère de l'allopathie qui utilise une substance pour traiter un symptôme. Les exemples de souches présentées par la suite aident à mieux comprendre ce principe.

##### 2. Infinitésimalité

Dans ses recherches Hahnemann se rend compte qu'il n'est pas possible d'utiliser de nombreuses substances à des **doses pondérales classiques** en allopathie, du fait de leur **toxicité importante**. De ce fait, il décide de les utiliser à des **doses infimes**, après **dilutions successives** et **dynamisations**. Le mode d'action de l'homéopathie n'est pas vraiment connu, mais grâce à cette technique de fabrication, l'énergie nécessaire est captée pour servir de remède tout en évitant les effets indésirables.

### 3. Principe de globalité

Ce principe s'intéresse au malade dans sa **globalité**. En effet, contrairement à l'allopathie qui se focalise uniquement sur les symptômes, l'homéopathie prend en compte **les symptômes** ainsi que **l'étiologie** de ceux-ci avec la **façon dont ils s'expriment** chez le patient. On peut donc dire que l'homéopathie ne soigne pas une maladie mais plutôt **un malade**.

Voici quelques exemples de **souches homéopathiques** issues de venin ou d'animaux venimeux.

### 4. Exemples de souches homéopathiques issues de venin

#### a) *Lachesis mutus*

##### (1) Description

Provient du venin d'un serpent appelé Lachesis muet, *Lachesis muta*, de la famille des Viperidae. Ce serpent vit en Amérique du Sud dans les forêts tropicales et est le plus grand serpent venimeux de cette région. C'est également la plus grande espèce de vipère du monde.

##### (2) Principales indications

- Syndromes prémenstruels, dysménorrhées, aménorrhée, ménopause (**gynécologie**)
- Hémorroïdes
- Rhinites allergiques, sinusites, otites moyennes aiguës, angines (**ORL**)
- Modification de l'humeur
- Acné rosacée, eczémas, varices et ulcères variqueux (**dermatologie**)

Pour choisir plus précisément une de ces indications, il existe **certains critères** favorisant l'utilisation de cette souche :

- **Perturbations liées au cycle menstruel** (gonflement douloureux des seins, céphalées, troubles du comportement, allongement du cycle...)
- **Hypersensibilité** au moindre contact
- **Douleur** à type de battements au niveau d'une zone inflammatoire
- Sensation d'oppression thoracique et **gêne respiratoire**
- **Inflammation** de la peau, congestion du visage
- Hypersensibilité à la chaleur du **soleil**
- Diminution de l'intensité des troubles avec la **survenue d'un écoulement** (syndrome prémenstruel, sinusite...)
- **Latéralité gauche** des manifestations douloureuses (sinusite, céphalées...)



## **b) *Vipera redi***

### **(1) Description**

Provient du venin de la Vipère aspic, *Vipera aspis*, de la famille des Viperidae. Son habitat se situe en Europe et notamment cette espèce est commune en France. Elle vit dans les milieux broussailleux et possède une tête très triangulaire. Son venin contient des éléments **minéraux**, des **lipides**, des **glucides**, des **amines** avec notamment de la **sérotonine** et des **enzymes** comme des **phospholipases**, des **hyaluronidases**. Le venin contient également une **toxine hémolytique** et **coagulante**.

### **(2) Principales indications**

- **Phlébologie** : insuffisances veinolymphatiques (varices), phlébites et périphlébites

#### **Critères :**

- **Douleurs veineuses** des membres inférieurs à type d'éclatement, diminuées en surélevant les jambes
- **Cordon induré** en relation avec la dilatation d'une veine
- **Œdème inflammatoire, ecchymoses**

## **c) *Bothrops lanceolatus***

### **(1) Description**

Le serpent Fer de lance, *Bothrops lanceolatus*, fait partie de la famille des Viperidae. C'est une espèce endémique de la Martinique. La souche est constituée de **venin lyophilisé** et contient de nombreuses **enzymes** telles que les **phospholipases A**, **hyaluronidases** et **protéases** à activités **procoagulantes**. Le venin possède à la fois des propriétés **procoagulantes** et **anticoagulantes**.

### **(2) Principales indications**

- **Cardiologie, angiologie** : thromboses, hémorragies (épistaxis, ecchymoses, gingivorragies), dyspnée, tendance au collapsus

#### **Critères :**

- **Œdème** rapidement extensif
- **Douleur vive**, à type de brûlure, irradiant à la racine du membre avec engourdissement
- Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Anxiété, asthénie intense

Ces souches décrites précédemment sont encore **couramment utilisées**. Une autre souche très utilisée en homéopathie est **apis mellifica**, provenant du **venin d'abeille**. Je décris cette souche dans la partie qui suit concernant le venin d'abeille.

L'homéopathie bien que mal connue dans son mode d'action est encore beaucoup utilisée comme **médecine naturelle** et les venins jouent un **rôle important** dans cette thérapeutique.

## F. Exemple du venin d'abeille, *Apis mellifera*

Le **venin d'abeille** est utilisé depuis l'Antiquité. En effet, Hippocrate l'utilisait comme remède dans les **affections rhumatismales** et les **arthrites**. Cette substance reste de nos jours encore utilisée comme thérapeutique dans divers domaines, sous différentes formes. Des **recherches** sont également en cours pour exploiter au maximum les capacités curatives de ce venin.

### 1. Généralités sur l'abeille

Les **abeilles** font partie de la classe des **insectes** et de l'ordre des **hyménoptères**. Il existe plusieurs milliers d'espèces d'abeilles répertoriées dans le monde. Cependant l'espèce la plus répandue et la plus commune en Europe est **Apis mellifera**, c'est celle qui nous intéresse dans notre sujet. C'est une abeille **productrice de miel** ce qui n'est pas le cas de toutes les abeilles. Cette espèce vit en **colonie** c'est-à-dire que les abeilles vont vivre en **société**. Les abeilles de cette colonie vont être divisées en **3 castes** (figure 50).

Dans cette colonie on retrouve **une reine** qui est la seule femelle **fertile** de la ruche dont le rôle est de donner naissance à de nouvelles abeilles ainsi que de produire des phéromones assurant la cohésion de la colonie.

On trouve également quelques **mâles** aussi appelés **faux-bourdon** dont le rôle est la **fécondation** des futures reines. Leur durée de vie est courte car ils meurent après l'accouplement.

Enfin la majorité des abeilles de la colonie sont des **ouvrières** non fertiles dont le rôle est de s'occuper de la colonie (entretien, nourriture, etc ...).

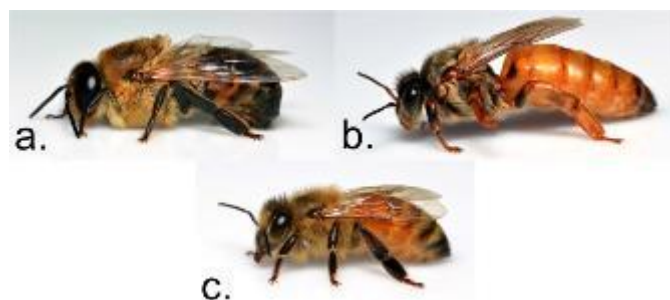


Figure 50 : Les 3 castes composant une colonie d'abeille *Apis mellifera* (a=un faux-bourdon, b=une reine, c=une ouvrière)

## 2. Le venin comme système de défense pour les abeilles

Les abeilles possèdent un **appareil venimeux** composé d'un **dard** pour inoculer leur venin ainsi qu'un système de **production** et de **stockage** de celui-ci. Le venin est produit à l'aide de **deux glandes**. L'une sécrète un **liquide acide** stocké dans le réservoir à venin contenant des **toxines**, et l'autre sécrète un **liquide** servant à **lubrifier** le dard pour faciliter l'injection.

Parmi les abeilles, **seules les femelles** possèdent un tel appareil venimeux qui leur sert à **défendre** la ruche, alors que les mâles ne possèdent même pas de dard.

De plus, le **dard** des abeilles **ouvrières** est **dentelé**. Ainsi il ne peut pas être retiré et la piqûre entraîne généralement la **mort de l'abeille** en quelques minutes. Ce n'est pas le cas du dard de la **reine** qui est **lisse** comme celui des guêpes.

Une fois que l'abeille a piqué sa victime, l'appareil venimeux **reste accroché** à la victime, donc une **partie de son abdomen**. Ainsi la poche à venin, qui est accrochée au dard, est comprimée par des **muscles** qui se contractent ce qui **entretient l'administration** de venin. C'est pour cela qu'il faut retirer le dard le plus tôt possible, sans exercer une pression sur la poche à venin pour ne pas injecter tout le contenu de la poche. Une seule piqûre d'abeille peut injecter entre 50 et 100 µg de venin.

## 3. La récolte du venin

Pour utiliser le venin d'abeille, on peut utiliser directement les abeilles pour l'administration. Sinon il faut récolter le venin des abeilles pour pouvoir l'utiliser dans différentes préparations et thérapeutiques.

Le venin est récolté à **l'entrée de la ruche** car les abeilles « gardiennes » produisent plus de venin que leurs congénères. Pour se faire, une **membrane** et un **grillage** sont placés à l'entrée de la ruche. Le grillage est **légèrement électrifié** et la stimulation électrique provoque chez les abeilles la piqûre de la membrane. Le venin est ainsi récolté dans un verre placé sous cette membrane. Le venin se dépose donc dans le fond en verre. Lors de la piqûre par une abeille, il y a **libération de phéromones** et **composés volatiles** ce qui va inciter les autres abeilles à venir piquer. Avec cette technique on peut récolter environ 50 mg de venin par ruche.

Le venin récolté est **lyophilisé** pour être conservé sous forme d'une **poudre blanche**. La composition du venin récolté est légèrement différente du venin injecté directement par les abeilles. En effet lors de la récolte et de la lyophilisation, il y a la perte des **composés volatiles** présents dans le venin, on parle donc **d'apitoxine** pour le **venin lyophilisé**, ce qui le différencie du venin administré directement par les abeilles (70).

## 4. Composition du venin (71) (70) (72)

La composition du venin est légèrement variable d'une abeille à une autre. En effet, cette composition dépend de **l'âge**, de **l'alimentation** de l'abeille ainsi que du **type de pollen** et **nectar** récolté par celle-ci. Cependant le venin est principalement composé **d'eau biologique**, suivie par les **protéines**. Au sein de ces protéines se trouvent des molécules responsables des allergies de certaines personnes à ce venin.

Parmi ces protéines, on retrouve la **mellitine**. C'est un oligopeptide hémolytique de 26 acides aminés responsable de la **douleur** (figure 51). C'est le composant le plus important qui représente entre 40 et 50 % du poids sec du venin. Ce composé provoque une **lyse des globules rouges** et favorise également l'effet des **phospholipases A2**, qui est un autre composé important de ce venin. Bien que la mellitine se retrouve en quantité importante dans ce venin, ce composé est faiblement allergénique : c'est l'allergène appelé **Api m4**.

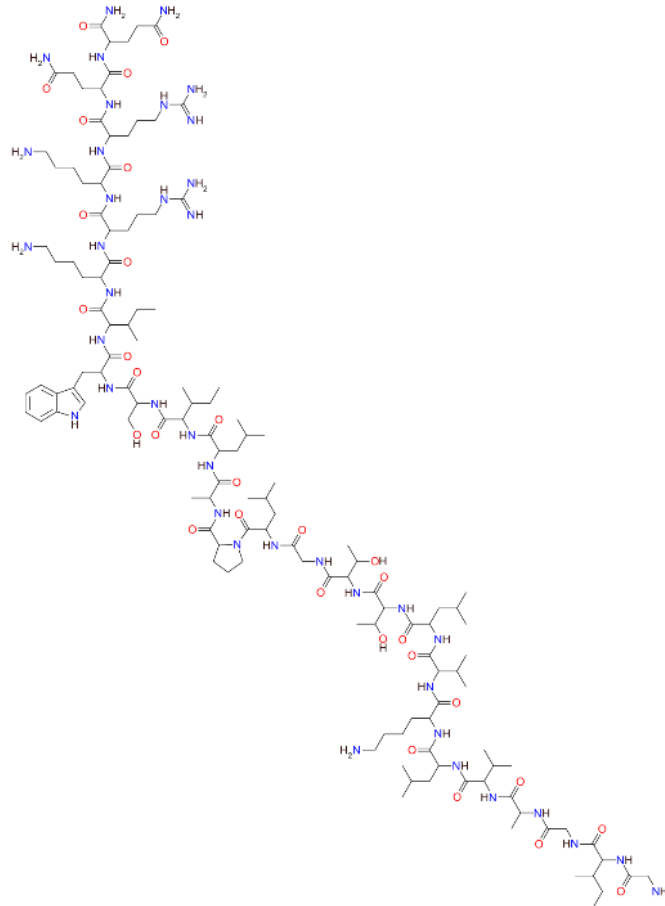


Figure 51 : Structure de la mellitine

On retrouve ensuite **l'apamine** qui représente 2 à 3 % du venin. C'est une molécule **neurotoxique** excitante du système nerveux central qui a aussi des propriétés **anti-inflammatoires**. L'apamine possède des effets qui compensent ceux de l'histamine aussi retrouvé dans le venin d'abeille.

Il y a également la présence dans ce venin du **peptide 401**. On le retrouve dans les mêmes proportions que l'apamine entre 2 et 3 % du venin. Ce peptide favorise la libération **d'histamine** par les mastocytes. Il possède une action très **anti-inflammatoire**.

**L'adolapine** est un autre composé de ce venin. Elle représente 1% du venin et possède des propriétés **analgésiques, anti-inflammatoires** et **antipyrétiques**.

La majorité des composants allergisants de ce venin sont des **protéines enzymatiques**. On retrouve la **phospholipase A2** qui représente 10 à 12 % du venin. C'est

l'allergène principal de ce venin appelé **Api m1**. La **phospholipase A2** est une glycoprotéine de 134 acides aminés. Les deux autres allergènes les plus importants sont la **hyaluronidase** appelé **Api m2** et la **phosphatase acide** appelé **Api m3**. La **phospholipase A2** avec les autres enzymes comme la **hyaluronidase** rendent les **tissus plus perméables**. Cette propriété est bénéfique dans les **affections rhumatismales**.

Le venin contient des **amines actives** constituées de la **dopamine**, de l'**histamine** et de **catécholamines** comme la **noradrénaline**.

Outre les protéines, il y a aussi dans ce venin la présence de **phospholipides** entre 4 et 5 % du venin. On retrouve également des **glucides** en faible quantité à moins de 2%.

## 5. Propriétés du venin d'abeille

Le venin d'abeille possède plusieurs **propriétés intéressantes**. En effet, il agit sur le **système nerveux**, comme **anti-inflammatoire** en stimulant l'axe « hypophyse-surrénale », également sur le système **cardio-vasculaire** et le système **immunologique**. Ce venin est actuellement toujours utilisé aux Etats-Unis dans un protocole traitant la sclérose en plaque appelé « **Bee Venom Therapy** ». Chaque année, entre 40 000 et 60 000 personnes sont traitées par ce protocole (70).

### a) Action anti-inflammatoire

La **mellitine** et l'**apamine** du venin d'abeille induisent la libération de l'**hormone ACTH** au niveau de l'hypophyse. Cette hormone va, entre autres, provoquer au niveau des glandes surrénales la production de **cortisol** ayant des propriétés **anti-inflammatoires**.

Le **peptide 401** va empêcher la conversion de certains lipides ce qui entraîne une **diminution de la synthèse de prostaglandines**. Cette diminution des prostaglandines entraîne également un effet **anti-inflammatoire** et **antalgique**.

De même, le venin produit par les abeilles bloquerait certains **radicaux libres** ayant ainsi une **action anti-inflammatoire**. Certaines substances inhiberaient des enzymes comme la **cyclo-oxygénase** ou la **lipo-oxygénase**, impliquées dans la production de médiateurs de l'inflammation. Cela conduit à une action à la fois **anti-oxydante** et **anti-inflammatoire** (70).

### b) Action immunologique

Le venin d'abeille contient des substances qui agissent comme des **antigènes**. Cela peut provoquer chez des individus des réactions de défense de l'organisme en induisant une **immunostimulation**. Certaines personnes sont **hypersensibles** à ces antigènes provoquant des **réactions d'hypersensibilité** importantes ; on dit qu'elles sont **allergiques** au venin d'abeille. Pour la **désensibilisation** de ces personnes, on peut utiliser le **venin d'abeille** ou l'**apitoxine** à des doses très faibles pour limiter le risque de réactions importantes (70).

### c) Action vasculaire

La **mellitine** et l'**apamine** ont une action **cardiovasculaire**. Elles agissent notamment au niveau de la **microcirculation sanguine** en provoquant une **vasodilatation**. Cela provoque une **diminution de la pression artérielle** et améliore la résistance des vaisseaux sanguins (70).

### d) Autres propriétés

Le venin possède aussi des vertus **antalgiques** et **antipyrétiques**. Il servirait même pour aider la **revascularisation** des tissus nécrosés en cas de cicatrisation d'escarres.

De nombreuses études sont en cours sur ce venin grâce à ses nombreuses propriétés. Des recherches prometteuses sont notamment mises en œuvre pour étudier l'efficacité du venin d'abeille dans certaines **pathologies dégénératives** comme la maladie de Parkinson.

## 6. Usage thérapeutique

Officiellement, il n'y a pas de preuves scientifiques de l'efficacité des traitements par le venin d'abeille. En revanche, ces thérapies restent populaires pour les populations atteintes de **pathologies chroniques**. Par exemple l'utilisation de venin d'abeille pour se soigner est une **pratique répandue** en Corée du Sud ou encore aux Etats-Unis. Il existe plusieurs traitements utilisant le venin d'abeille.

### a) « Bee Venom Therapy »

Cette technique est très présente aux Etats-Unis ou en Chine dans de nombreuses indications comme les **inflammations chroniques**, **arthrites aiguës** ou **chroniques**, **myalgies**, **migraines**, **dermatoses** ou encore des **scléroses**.

Les résultats obtenus par cette thérapie sont assez rapides et satisfaisants. Ils sont particulièrement intéressants en cas d'échecs d'autres traitements conventionnels. Cependant la durée de traitement est généralement longue, mais dépend de la pathologie à traiter. En effet, le patient peut dans certains cas effectuer jusqu'à 3 séances par semaine et la durée de traitement est d'au moins 6 mois.

Cette thérapie comme toute thérapie, ne convient pas à tout le monde et il existe des **contre-indications** causées par la présence de venin d'abeille. En effet le venin d'abeille est contre-indiqué en cas **d'affections cardiovasculaires** comme les péricardites ou l'angor. De même il est déconseillé de pratiquer cette thérapie en cas de pathologies comme le **diabète** ou l'**insuffisance rénale** (70) (73).

### (1) Vérification allergique

Pendant la première séance de traitement, le médecin vérifie les **antécédents allergiques** du patient et l'absence de **troubles cardiovasculaires**. Ensuite il procède à une « **mini-piqûre** » avec du venin d'abeille sur le patient. Cette « mini-piqûre » consiste à injecter une très petite quantité de venin pour voir si le patient est **allergique** à celui-ci. Tout cela est réalisé dans des conditions de sécurité avec du matériel à disposition. Cette petite injection est en général effectuée au niveau du poignet ou du cou du patient. Si au bout de 20 minutes il n'y a aucune réaction observée, la séance peut débuter normalement.

Cependant même avec cette précaution, à tout moment de la thérapie peut survenir un **choc anaphylactique** chez un patient. Pour cette raison il est nécessaire de toujours posséder une dose **d'adrénaline** pour pallier cet évènement (70).

## (2) Méthodes de piqûre

La méthode la plus répandue pour administrer le venin est l'utilisation des **abeilles vivantes**. Elles sont récupérées le jour même ou la veille et conservées dans des conditions adaptées. Pour l'administration de venin, l'abeille est maintenue avec une pince ou entre les doigts au niveau du site d'injection. Une fois la piqûre faite, l'abeille perd une partie de son abdomen. L'appareil venimeux continue à injecter un peu de venin, même en étant retiré de l'abeille. Au bout de quelques minutes, l'appareil venimeux est retiré délicatement de la peau du patient. Cette technique est bien développée aux Etats-Unis où les patients peuvent même se faire **livrer des abeilles** à domicile afin de poursuivre leur traitement sous la **surveillance** d'une tierce personne.

La « **mini-piqûre** » est réalisée de la même manière mais en ne laissant l'appareil venimeux que quelques secondes dans le patient.

Il existe également la **micro-piqûre** qui consiste en l'utilisation directement de **l'appareil venimeux** de l'abeille préalablement prélevé. Cette technique est surtout utilisée en Asie, notamment au Japon, en Chine ou Corée. Il s'agit de piqûres engendrées par des **spasmes réflexes** de l'appareil venimeux en des **endroits stratégiques** de la peau. Ainsi on peut réaliser une vingtaine de piqûres par appendice prélevé en injectant de très faibles quantités de venin. Cette technique est proche de **l'apipuncture**. De plus, cette technique est beaucoup **moins douloureuse** que les méthodes traditionnelles, ce qui est un avantage.

L'injection peut aussi se faire à l'aide d'une **grille à mailles très fines** appliquées sur la peau au site d'injection. Ainsi l'abeille en piquant va **conserver son dard**. Cela permet ainsi à l'abeille de **rester vivante**, mais ralentit un peu le rythme des injections car il faut laisser aux abeilles le temps de reconstituer leur stock de venin.

En Chine, les injections à travers la peau peuvent se faire avec des **solutions aqueuses d'apitoxine** à l'aide d'instruments adaptés (70) (73).

## (3) Effets sur l'organisme

Au début du traitement, les effets du venin sont souvent assez **mal supportés** par les patients. En effet, lors du premier mois de traitement l'administration de venin produit des **réactions locales**, avec notamment un **œdème douloureux** et **chaud** au niveau du site d'injection accompagné de **prurit**. Il peut aussi se produire des **symptômes généraux** à la suite de ces piqûres comme des **troubles gastro-intestinaux**, de la **fièvre**, une **faiblesse musculaire** ou encore des **crampes abdominales**.

Deux ou trois semaines après le début du traitement, il y a apparition d'une **réaction différée** avec les symptômes d'une **grippe intestinale**. Cette réaction est dite « **de guérison** » et est le signe d'un début d'amélioration. En effets les symptômes de début de traitement vont progressivement disparaître et les premiers **effets bénéfiques** se font ressentir par le patient.

Il est important de ne pas repiquer sur un **même site** où des symptômes locaux sont encore présents. De même le nombre d'administrations doit se faire progressivement pour laisser l'organisme s'adapter au venin (70).

## b) Apipuncture

L'**apipuncture** est une technique proche de l'**acupuncture** et proche de la **Bee Venom Therapy**. Cela consiste à utiliser des **aiguilles** pour piquer le corps en des **endroits précis biologiquement actifs**. Le venin d'abeille peut intervenir par dépôt sur le point d'acupuncture à l'endroit où sera plantée l'aiguille. Il se peut aussi que les aiguilles soient **immergées** dans une solution à base de **venin d'abeille diluée** avant d'être utilisées pour la stimulation. Les indications de l'**apipuncture** sont principalement le traitement de l'**épilepsie** ou de l'**incontinence** (73).

## c) Usage externe

Il existe de nombreuses présentations à base de venin d'abeilles à travers le monde : **pommades, lotions, crèmes...** Elles sont indiquées dans les **douleurs chroniques rhumatismales, musculaires** ou encore les **affections cutanées**. Les propriétés du venin mises en avant sont l'amélioration de la **microcirculation** qui soulagerait les **spasmes musculaires**.

## d) Voie orale

De même que pour l'usage externe, il existe de nombreuses présentations à base de venin d'abeille à travers le monde : **gouttes buvables, comprimés, pastilles, ampoules...** Elles sont indiquées dans les **inflammations chroniques, l'arthrite** ou encore les **affections musculaires et tendineuses**.

En Chine, le venin d'abeille est utilisé en pastille pour traiter certains **troubles respiratoires** comme l'asthme ou les bronchites, ainsi que les **affections rhumatismales**. C'est quelque chose encore utilisé de nos jours.

## e) Alyostal®

Il existe une spécialité à base de venin d'abeille ayant obtenue une AMM en juin 1990 : **Alyostal®** venin d'abeille à une quantité correspondant à 110 µg ou 550 µg de protéines sous forme de **poudre** et solvant pour solution injectable. Cette spécialité est utilisée dans deux indications : le **diagnostic de l'hypersensibilité** au venin d'abeille et le **traitement par immunologie allergénique** des sujets allergiques au venin d'abeille. Ce médicament doit être administré sous le **contrôle d'un médecin qualifié**. Les injections se font uniquement par voie sous-cutanée.

Les posologies et doses doivent être adaptées en fonction du patient. Il existe cependant des **schémas posologiques** afin d'obtenir une dose d'entretien progressivement. Il existe différents **protocoles** qui permettent d'atteindre plus ou moins rapidement la dose d'entretien. Le médecin choisit le protocole à appliquer en fonction de chaque patient. Ces protocoles sont résumés dans le tableau 1 de l'annexe. La dose d'entretien préconisée est de 100 µg d'extrait de venin, administrée toutes les 4 semaines. Cette dose peut être supérieure pour certains patients comme notamment des **apiculteurs** ou inférieure selon la réponse de chaque individu (74).



## f) Homéopathie (70)

En homéopathie la souche préparée à partir de venin d'abeille est la souche « **Apis mellifica** ».

Historiquement, le médicament homéopathique *Apis mellifica* correspond à un **broyat d'abeilles séchées**. Cette technique a été découverte en 1853 en Amérique par une femme voulant guérir une personne présentant un œdème à la suite d'une importante insuffisance rénale.

La teinture mère d'*Apis mellifica* est préparée grâce à la **macération d'abeilles ouvrières dans de l'alcool**.

Les indications des médicaments homéopathiques préparés à partir de la souche *Apis mellifica* sont basées sur les symptômes provoqués par une piqûre d'abeille :

- Piqûre d'insecte avec rougeur, chaleur, douleur et œdème local, urticaire, brûlures du premier degré ou coup de soleil (**dermatologie**)
- Angines et pharyngites non streptococciques (**ORL**)
- Douleurs rhumatismales avec articulation enflée et rouge (**rhumatologie**)
- Conjonctivite (**ophtalmologie**)
- Œdèmes de toute nature (**général**)

### Critères :

- Tous ces symptômes sont **améliorés par le froid** et **aggravés par la chaleur** ou le toucher, sans qu'aucune soif n'accompagne ceux-ci.

## 7. Recherches et potentiels concernant le venin d'abeille (72)

### a) Maladies neurodégénératives

#### (1) Maladie de Parkinson

La **maladie de Parkinson** se caractérise par une **perte** progressive de **neurones dopaminergiques** dans une zone du cerveau appelée **substantia nigra**. Cela a pour conséquence de provoquer des **mouvements anormaux** dégénératifs causant une invalidité chez les patients. On peut également observer une **activation anormale** des cellules **microgliales** qui sont des cellules spécifiques du système nerveux central, ce qui est un signe pathologique dans de nombreuses maladies dégénératives.

Des tests et études précliniques ont analysé l'effet du venin d'abeille et son potentiel sur des modèles animaux de souris. Le but étant d'étudier l'**effet neuroprotecteur** du venin d'abeille contre le **stress oxydatif**, la **neuro-inflammation** et l'**apoptose** des cellules du système nerveux.

Pour cela, les chercheurs utilisent la **roténone**, un **pesticide** qui affecte le système nerveux central et provoque des **effets physiopathologiques de la maladie de Parkinson**, notamment une baisse de la production de la dopamine. Le venin d'abeille a prouvé son **efficacité** à prévenir l'épuisement de la dopamine après l'administration de roténone chez

des modèles murins. De plus, chez les souris parkinsoniennes, on note une **amélioration de la locomotion** après un traitement par venin d'abeille.

Des chercheurs ont démontré que le venin d'abeille **diminue les dommages de l'ADN** et **inhibe certains gènes apoptotiques** comme Bax, Bcl-2 et caspase-3 au niveau du cerveau des souris testées. Ces résultats montrent que le venin d'abeille a réduit la production de marqueurs **neuro-inflammatoires, pro-apoptotiques** et a restauré la neurochimie cérébrale à la suite d'une lésion par la roténone. On a aussi démontré que ce venin protège les **neurones dopaminergiques** de la **dégénérescence** chez les modèles expérimentaux de souris parkinsoniennes, ce qui semble être une propriété intéressante en vue d'un éventuel nouveau traitement (75).

## (2) Maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer** est l'une des maladies neurodégénératives la plus fréquente. Il y a de nombreux phénomènes impliqués dans la survenue de cette maladie. On a montré que la formation anormale et l'agrégation de **peptides amyloïdes**, en particulier les **peptides amyloïdes bêta (A $\beta$ )**, au niveau cérébral sont des signes caractéristiques de la maladie. Cette pathologie n'est pas encore totalement connue, mais l'accumulation de ces peptides A $\beta$  entraîne une toxicité et provoque une **réponse inflammatoire** qui est à l'origine de la pathogénèse de cette maladie.

Des chercheurs, tels que Minsook Ye et son équipe (76), ont montré que les **phospholipases A2** du venin d'abeille provoquent un **ralentissement marqué de la progression** de la maladie d'Alzheimer chez des souris mutées. En effet ces phospholipases A2 possèdent la capacité de **réduire l'accumulation d'A $\beta$**  et **d'améliorer les capacités cognitives** des souris testées. Cette même étude montre également que les phospholipases A2 de ce venin **augmentent le métabolisme du glucose** au niveau cérébral et **réduisent les réponses neuro-inflammatoires** au niveau de l'hippocampe, ce qui ralentit l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Une autre étude plus récente de novembre 2018 a montré que les **cellules de l'immunité T régulatrices sont modulées** par les **phospholipases A2** du venin d'abeille, ce qui a un rôle sur la **réponse inflammatoire**. Les auteurs ont également suggéré une nouvelle approche thérapeutique pour réduire la progression de la maladie d'Alzheimer. Cette nouvelle stratégie repose sur la combinaison d'un **traitement par les phospholipases A2** du venin d'abeille et par un **traitement de vaccination A $\beta$**  qui permet de prévenir et de **limiter les réponses inflammatoires indésirables**(77).

### b) Propriétés antivirales et antibactériennes

Il a déjà été montré que le venin d'abeille présente des **effets antimicrobiens**. Ces propriétés sont notamment dues à la **mellitine** et aux **phospholipases A2**. Ces composés agissent en induisant la **production de pores** dans la membrane des bactéries, ce qui conduit à leur destruction.

Cependant il existe aussi des **propriétés antivirales** pour le venin d'abeille, bien que cet effet soit peu mentionné dans la littérature. En effet, une étude a montré des résultats intéressants sur le potentiel antiviral du venin d'abeille, à la fois *in vivo* et *in vitro*. Cette étude montre que le venin d'abeille et particulièrement la **mellitine** agissent sur de nombreux **virus enveloppés et non enveloppés**. Les mécanismes d'action ne sont pas encore totalement élucidés, mais il a été montré que les composants du venin d'abeille interagissent

directement à **la surface du virus**. De plus, le venin d'abeille et ses composants ont la capacité de **stimuler l'interféron de type 1**, ce qui a pour conséquence **d'empêcher la réplication virale** dans la cellule infectée (78).

Ces propriétés antivirales sont intéressantes et semblent également agir sur le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**. En effet, il semble que la mellitine en se fixant sur l'enveloppe du virus, induit la **formation de pores** dans cette enveloppe et la **détruit**. C'est pourquoi des chercheurs de la Washington University School of Medicine de Saint Louis suggèrent l'utilisation de **nanoparticules chargées de mellitine** pour détruire le VIH, tout en laissant les cellules non infectées indemnes. Dans cette idée, des chercheurs proposent une stratégie préventive avec l'utilisation d'un **gel vaginal** contenant ces nanoparticules. Ce gel permettrait ainsi d'empêcher la propagation du virus entre plusieurs individus. C'est une piste qui reste à l'étude pour le moment (79).

Une autre étude a montré que les **phospholipases A2** du venin d'abeille peuvent interagir dans la **réplication du VIH** et la **bloquer**. Ce sont des premiers résultats très encourageants qui doivent être approfondis (80).

### c) Propriétés anticancéreuses

L'utilisation du venin d'abeille en **cancérologie** a été largement étudiée. En effet, le venin d'abeille et particulièrement la **mellitine** qu'il contient permettent **d'induire la mort des cellules**. La mellitine est connue pour être un **peptide cytolytique** non spécifique. Elle s'attaque à la membrane des cellules, constituée d'une **bicouche lipidique** en la détruisant, comme la membrane de certains virus. Cependant cette non-spécificité induit une **toxicité importante** si la mellitine est administrée directement dans le corps, car elle va détruire les **cellules cancéreuses** mais aussi les **cellules saines**. C'est pourquoi, il existe différentes approches pour l'utilisation de mellitine, notamment l'utilisation de **nanoparticules ciblées** vers les cellules cancéreuses. Ce sont des pistes qui restent encore à l'étude.

La **mellitine** ainsi que le venin d'abeille ont montré des **activités antitumorales** sur divers types de cancers comme les **leucémies**, les **cancers hormono-dépendants**, du **foie** ou encore sur les **mélanomes**. Les mécanismes d'action de la mellitine ont été étudiés par Chen Wang et son équipe sur des cellules cancéreuses d'un **carcinome hépatocellulaire**. La mellitine active une **voie de signalisation** appelée CAMKII-TAK1-JNK / p38 induisant **l'apoptose** de la cellule hôte. Cela est en accord avec le fait que la mellitine provoque **l'activation des canaux calciques**, produisant une augmentation du taux de calcium intracellulaire et activant cette voie de signalisation sensible au calcium. De même la mellitine **inhibe une autre voie de signalisation** IKK-NFκB dans la cellule hôte induisant également **l'apoptose de la cellule** (figure 52) (72) (81).

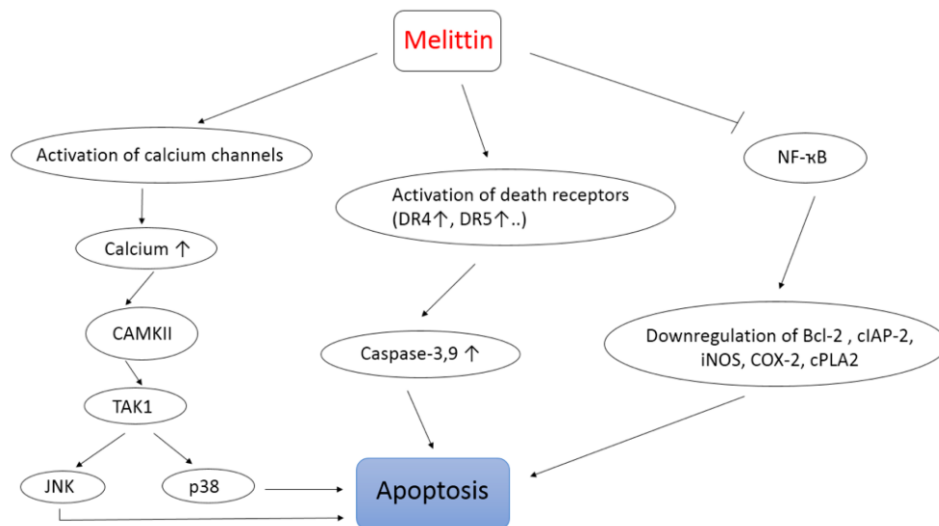


Figure 52 : Principaux mécanismes d'action de la mellitine comme anticancéreux

D'autres études, notamment réalisées par Park ont montré que le venin d'abeille et en particulier la **mellitine** ont la capacité à **inhiber la croissance des cellules cancéreuses** à la fois *in vitro* et *in vivo*. Cela se fait grâce à **l'activation de la voie de signalisation des caspases 3 et 9**, ainsi que par **l'inhibition de la voie NF-κB** qui empêche la transcription de gènes anti-apoptotiques comme Bcl-2 ou COX-2 et donc **provoque la mort de la cellule** (figure 52).

La mellitine possède également une propriété intéressante. En effet, on a montré son potentiel **anti-métastatique** dans certains cancers. C'est une avancée importante car les métastases sont à l'origine de la progression du cancer par la diffusion de cellules malignes dans le corps. Une étude réalisée sur des cellules de **carcinome hépatocellulaire** a montré que la mellitine **réduit** considérablement la **formation de métastases**. Le mécanisme d'action est **l'inhibition des voies de signalisation dépendantes de Rac-1** (82).

L'utilisation de la mellitine est donc un candidat majeur comme **nouvel anticancéreux** dans de nombreux types de cancers. Cependant son utilisation chez l'homme reste difficile en raison de sa **cytotoxicité non spécifique**. C'est pourquoi les recherches s'effectuent maintenant sur le **mode d'administration** de la mellitine et particulièrement via des **nanoparticules**. Les recherches de Cheng et son équipe visaient à développer un système d'administration efficace de la mellitine ayant des propriétés cytotoxiques tout en réduisant son activité hémolytique. Cela conduit à l'élaboration en 2017 **d'une double nano-piçure sécurisée** (DSNS). Cette DSNS est constituée de nanoparticules élaborées par combinaison de chitosane de glycol zwitterionique et de liaisons disulfures. C'est un genre de **double enveloppe** pouvant renfermer et protéger un autre type de molécule. Cette double enveloppe se désagrège à l'intérieur de la cellule cible par une variation de pH, ce qui libère le contenu de la nanoparticule (figure 53) (83).

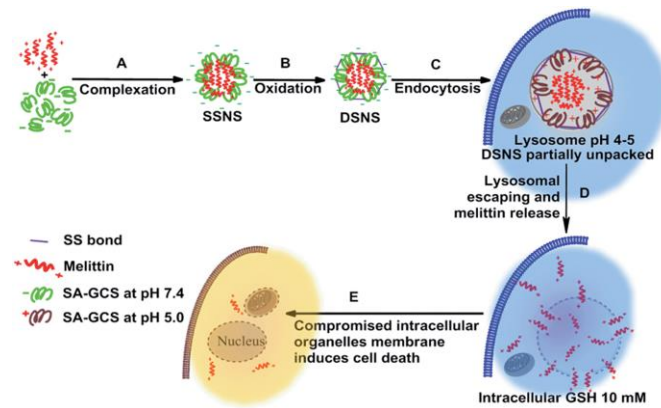


Figure 53 : Schéma de la formation et du mode d'action de la DSNS dans une cellule

La DSNS chargée de mellitine montre un **effet cytotoxique** sur de nombreux types de cancer à de très faibles concentrations, tout en laissant les **globules rouges indemnes**. De plus, dans un essai sur des modèles de souris atteints de mélanomes, on a montré que l'administration en intraveineuse de nanoparticules chargées de mellitine a **réduit efficacement** le taux de croissance tumorale par rapport à l'administration de nanoparticules vierges (83).

Tous ces résultats montrent le **potentiel important** de la mellitine dans le traitement du cancer en agissant à divers niveaux pour induire la mort des cellules cancéreuses. Le **mode d'administration** est une chose essentielle à sécuriser du fait de la toxicité non spécifique de la mellitine.

### G. Autres utilisations possibles des venins

Les venins sont beaucoup utilisés dans la recherche de nouveaux traitements, mais aussi dans de nombreux **autres domaines**. En effet, les venins contiennent des substances très actives qui peuvent, par exemple, également être utilisées dans l'agriculture.

En effet, une équipe de chercheurs a réussi à mettre au point un **bio-insecticide** à partir du venin d'une araignée australienne, *Hadronyche versuta* (figure 54). C'est une araignée mygalomorphe qui crée des toiles en formes d'entonnoir pour protéger ses terriers afin que les proies ne puissent plus ressortir.



Figure 54 : *Hadronyche versuta* avec sa toile en forme d'entonnoir à droite

Cet **insecticide** est d'autant plus intéressant qu'il est néfaste sur les insectes nuisibles, mais il **épargne les insectes pollinisateurs** comme les abeilles. La toxine extraite du venin de cette araignée et utilisée comme insecticide est l' **$\omega$ -hexatoxine-Hv1a**. Cette toxine agit sur les **récepteurs canaux calciques** mais également sur les **récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine** des insectes, provoquant une hyperactivation de ces récepteurs conduisant à la **paralysie** et **mort** de l'insecte. Cependant les mammifères ne sont pas affectés par cette toxine, ce qui la rend d'autant plus intéressante (84).

Pour la rendre inoffensive chez les abeilles par exemple, la stratégie consiste à utiliser des **protéines de fusion recombinantes** contenant la **toxine neuroactive Hv1a** et une **protéine porteuse** pour créer un **insecticide oral** qui ne va pas les affecter. En effet, cette toxine est active lorsqu'elle est injectée, mais elle est **inactive par voie orale** chez les insectes où elle ne peut pas traverser l'épithélium digestif et aller à son site d'action. Ainsi c'est le choix de la protéine porteuse qui conditionne la toxicité ou non de cette toxine chez un plus ou moins grand nombre d'espèces d'insectes. La protéine porteuse la mieux adaptée semble être la **lectine de perce-neige**, *Galanthus nivalis*.

Une étude a été réalisée pour déterminer les effets de ce **biopesticide** sur une population **d'abeilles**, *Apis mellifera*. Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de cette protéine de fusion **ne produit pas d'effet néfaste** chez cette population d'abeilles, ce qui semble très intéressant pour son utilisation en agriculture (85).

## Conclusion

---

Les venins sont produits par **de nombreuses espèces différentes**. Chacun est composé d'un **mélange complexe de protéines et molécules** ayant des propriétés différentes et douées d'actions **puissantes**.

Dans la nature, ces propriétés ont été ou sont encore utilisées pour la chasse ou pour se défendre des prédateurs, mais l'Homme a su isoler et identifier certaines molécules en vue de leur utilisation dans un but thérapeutique. A partir de l'identification d'une molécule active, jusqu'à son utilisation en thérapeutique, il se passe plusieurs années afin de trouver la **bonne dose** et de montrer son **innocuité** et sa **sécurité** chez l'Homme.

Le venin de certaines espèces est d'autant plus intéressant, qu'il contient plusieurs **molécules actives** pouvant avoir des activités dans plusieurs domaines.

Les venins sont une source immense de nouvelles molécules. La **banque de données** créée par le projet **VENOMICS** sert dans le monde entier pour de nombreuses équipes de recherche afin de trouver de nouvelles propriétés pour aboutir potentiellement à de nouveaux traitements.

Les venins sont de plus en plus utilisés en thérapeutique et à l'avenir il est probable que beaucoup de **nouveaux traitements** soient issus de la recherche sur un ou plusieurs venins.

## Références bibliographiques

---

1. Caroleone. Colombie / Panama : Les peuples Emberá et Wounaan [Internet]. coco Magnanville. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <http://cocomagnanville.over-blog.com/article-colombie-panama-les-embera-et-les-wounaa-109030067.html>
2. Du venin au médicament [Internet]. Université de Montpellier. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.umontpellier.fr/articles/du-venin-au-medicament>
3. Larousse É. Définitions : venin - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/venin/81408>
4. Rollard C, Chippaux J-P, Goyffon M. La fonction venimeuse. 2015.
5. Universalis E. VENINS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/venins/>
6. Futura. Venimeux, vénéneux : quelle différence ? [Internet]. Futura. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/questions-reponses/nature-venimeux-veneneux-difference-8728/>
7. Poison-docenseignants.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.palais-decouverte.fr/fileadmin/fileadmin\\_Palais/fichiersContribs/vous-etes/enseignant/Documents-pedagogiques/\\_documents/Expositions-temporaires/Poison/Poison-docenseignants.pdf](http://www.palais-decouverte.fr/fileadmin/fileadmin_Palais/fichiersContribs/vous-etes/enseignant/Documents-pedagogiques/_documents/Expositions-temporaires/Poison/Poison-docenseignants.pdf)
8. Poison. Exposition présenté à; Palais de la Découverte à Paris. Visitée le 13 juillet 2019
9. @NatGeoFrance. Comment font les grenouilles venimeuses pour ne pas s'empoisonner ? [Internet]. National Geographic. 2017 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/animaux/comment-font-les-grenouilles-venimeuses-pour-ne-pas-sempoisonner>
10. Hansen SB, Sulzenbacher G, Huxford T, Marchot P, Taylor P, Bourne Y. Structures of Aplysia AChBP complexes with nicotinic agonists and antagonists reveal distinctive binding interfaces and conformations. *EMBO J*. 19 oct 2005;24(20):3635-46.
11. Définition de cascabelle - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/cascabelle/>
12. Noguchi T, Arakawa O, Takatani T. Toxicity of pufferfish Takifugu rubripes cultured in netcages at sea or aquaria on land. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*. mars 2006;1(1):153-7.
13. Halpern P, Sorkine P, Raskin Y. Envenomation by *Trachinus draco* in the eastern Mediterranean. *Eur J Emerg Med*. sept 2002;9(3):274-7.
14. Communication Envenimation par poisson-pierre : une observation d'inefficacité circulatoire en Nouvelle-Calédonie Maillaud C [Internet]. studylibfr.com. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/9334443/communication-envenimation-par-poisson-pierre---une-obser...>



15. Garnier P (1960?-) A. Venin du poisson-pierre synanceia verrucosa (bloch et schneider, 1801) : Purification et physiopharmacologie de la verrucotoxine : clonage et séquençage de l'ADNc codant la sous-unité b. [s.n.]. [S.I.]; 1996.
16. Berney. Envenimations marines. Revue Médicale Suisse [Internet]. 2004 [cité 17 sept 2019];0.23833. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2482/23833>
17. AnimauxMarins.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.plouf.be/plouf08/AnimauxMarins.pdf>
18. Rambhunjun P. Du haut de leurs 2 cm, ces grenouilles à l'aspect inoffensif sont capables de vous tuer dans d'atroces souffrances [Internet]. Daily Geek Show. 2015 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://dailygeekshow.com/grenouille-animal-venimeux-dangereux/>
19. Futura. Phyllobates terribilis, une espèce en danger [Internet]. Futura. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/photos/animaux-animaux-optent-jaune-1806/animaux-phyllobates-terribilis-espece-danger-13052/>
20. Futura. Surprise : le dragon de Komodo est venimeux ! [Internet]. Futura. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/zoologie-surprise-dragon-komodo-venimeux-19326/>
21. Découverte du premier crustacé venimeux ! [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/oceanographie-decouverte-premier-crustace-venimeux-49782/>
22. Malmignatte [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/ANIMAUX/TERRESTR/MONOTERR/MALIGN0.HTM>
23. Le scorpion jaune languedocien bien plus venimeux qu'il y paraît [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/faune-scorpion-jaune-languedocien-bien-plus-venimeux-quil-y-parait-53206/>
24. Records d'insectes: Le venin le plus toxique du monde des insectes [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <http://records-insectes.blogspot.com/2014/03/le-venin-le-plus-toxique-du-monde-des.html>
25. Les oiseaux venimeux [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <http://surlestracesdedarwin.blogspot.com/2017/05/les-oiseaux-venimeux.html>
26. L'appareil à venin des serpents venimeux et classifications [Internet]. Blacksnake's serpent team. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://blacksnake-s-serpent-team.kazeo.com/l-appareil-a-venin-des-serpents-venimeux-et-classifications-a121278568>
27. Les différentes dentitions - Site Jimdo de shadows-passion! [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://shadows-passion.jimdo.com/les-serpents/les-diff%C3%A9rentes-dentitions/>
28. chélicériformes : Universalis Junior [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: <https://junior.universalis.fr/encyclopedie/cheliceriformes/>
29. les\_différentes\_techniques\_de\_chasse\_des\_araignees.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.nature-isere.fr/sites/default/files/document/les\\_différentes\\_techniques\\_de\\_chasse\\_des\\_araignees.pdf](https://www.nature-isere.fr/sites/default/files/document/les_différentes_techniques_de_chasse_des_araignees.pdf)

30. I. Anatomie [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.institut-numerique.org/i-anatomie-50328281e12ab>
31. Larousse É. Définitions : parotoïde - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/paroto%C3%AFde/58301>
32. Tiaho F, Becq F, Hussy N. Toxines de venin : des armes biologiques redoutables au service de la santé humaine. *Med Sci (Paris)*. 2001;17(8-9):947.
33. DACQUIN C. Médicaments issus des venins d'animaux [Thèse d'exercice]. Lille;
34. Venins et toxines [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/ANIMAUX/VENINS.HTM>
35. Anger J-P, Kintz P. Bufoténine et bufoténidine : des alcaloïdes aux vertus hallucinogènes et aphrodisiaques extraits du venin de crapaud. *Ann Toxicol Anal*. 2006;18(1):55-64.
36. Ait-Oufella H, Mallat Z, Tedgui A. Lp-PLA2 et sPLA2 - Biomarqueurs cardiovasculaires. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2014;30(5):526-31.
37. LABORATOIRE SPIEZ - Toxinologie [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.labor-spiez.ch/fr/lab/org/bio/frlaborgbiotox.htm>
38. Sciani JM, Pimenta DC. The modular nature of bradykinin-potentiating peptides isolated from snake venoms. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* [Internet]. 26 oct 2017 [cité 8 nov 2019];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5657115/>
39. Baaziz M. Inhibiteurs des enzymes [Internet]. takween. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.takween.com/enzymologie/enzymes-inhibiteurs-exercices.html>
40. Cushman D W, Ondetti M A. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1 avr 1991;17(4):589-92.
41. Résumé des caractéristiques du produit - CAPTOPRIL BIOGARAN 25 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64801263&typedoc=R>
42. Safavi-Hemami H, Brogan SE, Olivera BM. Pain Therapeutics from Cone Snail Venoms: From Ziconotide to Novel Non-Opioid Pathways. *J Proteomics*. 6 janv 2019;190:12-20.
43. Bohuon C, Monneret C. Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments. EDP Sciences; 2012. 141 p.
44. Fiche info - PRIALT 100 microgrammes/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66495139#>
45. Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon*. 15 mars 2012;59(4):464-71.
46. BYETTA 5 microgrammes, solution injectable, stylo pré rempli - BYETTA 10 microgrammes, solution injectable, stylo pré rempli - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments->

faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/BYETTA-5-microgrammes-solution-injectable-stylo-pre-rempli-BYETTA-10-microgrammes-solution-injectable-stylo-pre-rempli

47. Fiche info - BYETTA 5 microgrammes, solution injectable, stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60983726>
48. Fiche info - BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66105532>
49. Mion G, Olive F, Hernandez E. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. *Bull Soc Pathol Exot.* 2002;7.
50. Lazarovici P, Marcinkiewicz C, Lelkes PI. From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. *Toxins.* mai 2019;11(5):303.
51. Résumé des caractéristiques du produit - AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65024764&typedoc=R>
52. Le serpent à sonnette pygmée sombre | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/dusky-pygmy-rattlesnake/>
53. Fiche info - INTEGRILIN 0,75 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66506404#>
54. Bougie DW, Rasmussen M, Zhu J, Aster RH. Antibodies causing thrombocytopenia in patients treated with RGD-mimetic platelet inhibitors recognize ligand-specific conformers of  $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3 integrin. *Blood.* 28 juin 2012;119(26):6317-25.
55. High-throughput peptidomics and transcriptomics of animal venoms for discovery of novel therapeutic peptides and innovative drug development | VENOMICS Project | FP7 | CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/278346>
56. VENOMICS, un exemple de projet de recherche et d'innovation en Europe [Internet]. Toute l'Europe.eu. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/actualite/venomics-un-exemple-de-projet-de-recherche-et-d-innovation-en-europe.html>
57. Alphabiotoxine Laboratory [Internet]. alpha-1. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.alphabiotoxine.com>
58. racontr.com. Venins qui sauvent [Internet]. Venom Venins qui tuent venins qui sauvent. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <http://pe0cf26601.eu.racontr.com/>
59. 36.9° - Poisons, venins, toxines: les animaux qui soignent [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Pj0xjMgFI9k>

60. Une banque de venins pour trouver de nouveaux médicaments [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/une-banque-de-venins-pour-trouver-de-nouveaux-medicaments\\_29542](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/une-banque-de-venins-pour-trouver-de-nouveaux-medicaments_29542)
61. Jahan C, Robin P. Le venin de mamba vert, espoir thérapeutique dans la polykystose rénale. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2018;34(11):1006-8.
62. Torres MDT, Pedron CN, Higashikuni Y, Kramer RM, Cardoso MH, Oshiro KGN, et al. Structure-function-guided exploration of the antimicrobial peptide polybia-CP identifies activity determinants and generates synthetic therapeutic candidates. *Communications Biology*. 7 déc 2018;1(1):1-16.
63. Leite NB, Aufderhorst-Roberts A, Palma MS, Connell SD, Neto JR, Beales PA. PE and PS Lipids Synergistically Enhance Membrane Poration by a Peptide with Anticancer Properties. *Biophysical Journal*. 1 sept 2015;109(5):936-47.
64. Chippaux J-P. Venins animaux dans la recherche biologique. *Ethnologie française*. 2004;Vol. 34(3):419-26.
65. Chippaux J-P. Toxicologie des venins. In: Venins de serpent et envenimations [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 16 févr 2020]. p. 87-133. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10621>
66. Chippaux - ENVENIMATIONS ET INTOXICATIONS PAR LES ANIMAUX VEN.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/diumedvoyages/Goyffon2.pdf>
67. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 avr 2008;27(4):302-9.
68. Mory RN, Mindell D, Bloom DA. The leech and the physician: biology, etymology, and medical practice with *Hirudinea medicinalis*. *World J Surg*. juill 2000;24(7):878-83.
69. Horus3377. Scorpion doré [Internet]. The world of Horus. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://theworldofhorus.over-blog.com/article-11761746.html>
70. BLANC M. Propriétés et usage médical des produits de la ruche [Thèse d'exercice]. Limoges;
71. Comte D, Petitpierre S. Allergie aux venins d'hyménoptères : nouveautés diagnostiques et prise en charge [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-291/Allergie-aux-venins-d-hymenopteres-nouveautes-diagnostiques-et-prise-en-charge>
72. Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier J-M, Fajloun Z. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules*. janv 2019;24(16):2997.
73. Informations C. Thérapie par piqûres d'abeille [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: [https://chine.in/guide/therapie-par-piqures-abeille\\_4111.html](https://chine.in/guide/therapie-par-piqures-abeille_4111.html)
74. Résumé des caractéristiques du produit - ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE APIS MELLIFERA 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur:

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63286611&typedoc=R>

75. Khalil WKB, Assaf N, ElShebiney SA, Salem NA. Neuroprotective effects of bee venom acupuncture therapy against rotenone-induced oxidative stress and apoptosis. *Neurochemistry International*. 1 janv 2015;80:79-86.
76. Ye M, Chung H-S, Lee C, Yoon MS, Yu AR, Kim JS, et al. Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 16 janv 2016;13(1):10.
77. Baek H, Lee C, Choi DB, Kim N, Kim Y-S, Ye YJ, et al. Bee venom phospholipase A2 ameliorates Alzheimer's disease pathology in A $\beta$  vaccination treatment without inducing neuro-inflammation in a 3xTg-AD mouse model. *Scientific Reports*. 26 nov 2018;8(1):17369.
78. Uddin MB, Lee B-H, Nikapitiya C, Kim J-H, Kim T-H, Lee H-C, et al. Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *J Microbiol*. 1 déc 2016;54(12):853-66.
79. Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antivir Ther*. 2012;18(1):95-103.
80. Fenard D, Lambeau G, Maurin T, Lefebvre J-C, Doglio A. A Peptide Derived from Bee Venom-Secreted Phospholipase A2 Inhibits Replication of T-Cell Tropic HIV-1 Strains via Interaction with the CXCR4 Chemokine Receptor. *Mol Pharmacol*. 1 août 2001;60(2):341-7.
81. Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, et al. Melittin, a Major Component of Bee Venom, Sensitizes Human Hepatocellular Carcinoma Cells to Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL)-induced Apoptosis by Activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and Inhibiting I $\kappa$ B $\alpha$  Kinase-NF $\kappa$ B. *J Biol Chem*. 2 juin 2009;284(6):3804-13.
82. Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, et al. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology*. 2008;47(6):1964-73.
83. Cheng B, Thapa B, C RK, Xu P. Dual secured nano-melittin for the safe and effective eradication of cancer cells. *Journal of Materials Chemistry B*. 2015;3(1):25-9.
84. Chambers C, Cutler P, Huang Y-H, Goodchild JA, Blythe J, Wang CK, et al. Insecticidal spider toxins are high affinity positive allosteric modulators of the nicotinic acetylcholine receptor. *FEBS Letters*. 1 juin 2019;593(12):1336-50.
85. Nakasu EYT, Williamson SM, Edwards MG, Fitches EC, Gatehouse JA, Wright GA, et al. Novel biopesticide based on a spider venom peptide shows no adverse effects on honeybees. *Proc Biol Sci*. 22 juill 2014;281(1787).

## Annexes

### Annexe 1 : Tableau représentant les différents protocoles d'initiation du traitement par Alyostal® venin d'abeille

Ces schémas d'administration sont issus de la littérature et peuvent être adaptés selon les réponses de chaque individu.

		PROTOCOLES			
		ULTRA-RUSH	RUSH	CLUSTER	CONVENTIONNEL
Jour	Heure	Dose en µg de venin			
J 1	0	0.1			
	0.5	1	0.01	0.001	0.01
	1	10	0.1	0.01	0.1
	1.5	20	1	1	
	2.5	30	2		
	3.5	40			
J 2	0		4		
	1		8		
	2		10		
	3		20		
J 3	0		40		
	1		60		
	2		80		
J 4	0		100		
J 8	0		100	1	1
	1			5	2
	2			10	
J 15	0	50	100	20	4
	1	50		30	8
J 22	0			50	10
	1			50	20
J 29			100	100	40
J 36				100	60
J 43 ou J 45		100	100		80
J 50					100
J 57					100
J 64				100	
J 71 ou J 75		100	100		100
J 85					100
J 92				100	
J 99 ou J 105		100	100		
J 106					100

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Potentiels et utilisations de venin en thérapeutique

---

Le monde animal est une source importante de molécules actives puissantes pouvant être utilisées en thérapeutique. Ainsi, certains venins sont utilisés depuis l'Antiquité dans des médecines traditionnelles. Plus récemment, le projet européen VENOMICS (2011-2015) a permis de créer la plus grande banque de données mondiale de toxines de venin et d'identifier de nombreuses nouvelles molécules. Certaines toxines ont déjà donné naissance à des médicaments devenus des références et chefs de file de familles médicamenteuses tel que le captopril. D'autres sont à l'étude dans différents domaines tels que la cancérologie ou l'infectiologie. Ainsi, le venin d'abeille est très prometteur pour cibler les cellules malignes et le venin d'une guêpe pourrait donner lieu à un nouvel antibiotique. Tout ce parcours, de l'identification des toxines d'un venin jusqu'à l'utilisation d'une molécule active est long mais plein d'espoir pour le traitement de certaines pathologies chroniques.

---

Mots-clés : venin, toxines, abeilles, thérapeutique

## Potentials and uses of venom in therapy

---

The animal kingdom is an important source of powerful active molecules which can be used in therapy. Also, some venoms have been used since ancient times in traditional medicines. More recently, the european project VENOMICS (2011 – 2015) has identified many new molecules and created the largest venom toxins database in the world. Certain toxins have already given birth to drugs that have become references and leaders of drug families like captopril. Others are still being studied with encouraging first results in various areas such as cancerology and infectiology. Thus, bee venom has shown promising results for the targeting of malignant cells and wasp venom could led to a new antibiotic. Finally, the long way from the discovery of a toxin to the birth of a new active molecule is full of hope for the treatment of certain pathologies.

---

Keywords : venom, toxins, bee, therapeutic

