

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 01 Avril 2019
Par Mme DACQUIN Camille**

Médicaments issus des venins d'animaux

Membres du jury :

Président :

M. Thierry HENNEBELLE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

M. Thierry HENNEBELLE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

M. Simon BORDAGE, Maître de conférence universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

M. Guillaume COUSIN, Docteur en pharmacie, Loos-en-gohelle



Faculté de Pharmacie de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur Thierry Hennebelle, président, directeur et conseiller de cette thèse, pour m'avoir accompagnée depuis le choix de ce sujet, il y a quatre ans, jusqu'au jour de la soutenance. Merci pour vos remarques et conseils ainsi que votre disponibilité tout au long de la rédaction. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur Simon BORDAGE, pour avoir accepté de faire partie du jury. Je vous en suis très reconnaissante.

À Monsieur Guillaume Cousin, Docteur en pharmacie, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi et surtout pour m'avoir appris les ficelles du métier de pharmacien d'officine. Merci de m'avoir fait confiance dès les premières années d'études et de m'avoir laissé faire mes premiers pas avec autant d'autonomie, cela m'a permis de gagner en confiance et en maturité professionnelle. Merci de me permettre de m'épanouir un peu plus chaque jour dans mon métier, et de me lancer à tes côtés dans cette nouvelle aventure.

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur, elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries. » Marcel Proust

À mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises et votre soutien sans faille. Merci de croire en moi.

À mes sœurs adorées, Mathilde et Élise, pour votre soutien, merci pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Je suis fière d'être votre sœur.

À Paul, mon mari, capable de transformer les moments les plus insignifiants en moments inoubliables. Merci de partager ma vie depuis bientôt quatorze merveilleuses années. Merci pour ta patience, tes encouragements, ton humour et ton amour. Enfin, merci pour tes innombrables relectures, mises en page et corrections en tout genre.

À mon grand-père, qui sera sûrement fier de me savoir Docteur.

À ma famille et belle-famille, merci de m'avoir soutenue.

À mes collègues, pharmaciens, préparateurs et ami(e)s qui m'ont formé et appris toutes les facettes de ce métier. C'est à vous que je dois toute mon expérience. Corine, Géry, Isabelle B., Justine, Laurence, Manu, Sandrine, Sophie, Vanessa et Valentin, vous allez sincèrement me manquer.

À Isabelle Mulier, tu es un modèle pour moi, j'espère un jour être à ta hauteur.

Enfin, j'ai une pensée pour celles et ceux qui sont partis trop vite, notamment mes grands-parents, mais qui aujourd'hui seraient fiers de partager ce moment avec moi.

Auguste,

Je te dédicace cette thèse. Tu n'es pas tout à fait prêt à la lire, mais c'est toi qui m'as fait avancer. J'espère que tu seras fier de moi. Merci d'avoir fait de moi une maman.

Table des matières

INTRODUCTION	- 6 -
I. LES VENINS DANS LE REGNE ANIMAL	- 12 -
1. LA FAUNE MARINE.....	- 12 -
a. Une richesse insoupçonnée	- 12 -
b. Bref historique de la chimie des océans	- 13 -
c. Cas des venins	- 14 -
2. LES INSECTES.....	- 17 -
3. LES SCORPIONS.....	- 17 -
4. LES AMPHIBIENS	- 18 -
5. LES ARAIGNEES	- 19 -
6. LES REPTILES	- 20 -
a. Les serpents.....	- 20 -
a. Les lézards	- 21 -
II. PRESENTATION DE L'APPAREIL VENIMEUX	- 24 -
1. LES GLANDES A VENIN	- 25 -
2. L'APPAREIL VULNERANT	- 25 -
a. Le dispositif d'injection.....	- 26 -
b. Les dispositifs de pénétration.....	- 27 -
III. GENERALITES SUR LES VENINS	- 30 -
1. DEFINITION	- 30 -
2. ROLE ECOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE	- 30 -
a. Prédation.....	- 30 -
b. La défense	- 31 -
c. Concurrence	- 31 -
3. PRELEVEMENT.....	- 32 -
4. COMPOSITION.....	- 32 -
a. Les composants organiques	- 32 -
b. Les composants inorganiques	- 36 -
IV. TOXICITE GENERALE DES VENINS :	- 38 -
1. ACTION SUR L'HEMOSTASE	- 38 -
a. Rappel de l'hémostase	- 38 -
b. Action vasculaire des venins.....	- 41 -
c. Action plaquettaire des venins.....	- 41 -
d. Action sur la coagulation des venins.....	- 42 -
2. ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX	- 42 -
a. Rappel sur la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire.....	- 42 -
b. Blocage de l'influx nerveux.....	- 45 -
c. Stimulation de l'influx nerveux.....	- 49 -
d. Résumé.....	- 50 -
3. ACTION SUR LES CELLULES ET LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE	- 52 -
a. Action sur les cellules	- 52 -
b. Action sur le processus inflammatoire	- 52 -
4. ACTION SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.....	- 53 -
a. Hydrolyse des endothéliums	- 53 -
b. Action sur la pression sanguine.....	- 53 -
V. LES VENINS DE SERPENTS	- 56 -
1. COMPOSITION.....	- 56 -
a. Enzymes	- 56 -
b. Toxines	- 56 -
c. Effets sur l'organisme.....	- 56 -
2. APPLICATION : AVANCEES EN BIOLOGIE	- 57 -
3. APPLICATION : OUTILS DE DIAGNOSTIC	- 58 -
a. Reptilase.....	- 58 -

b.	<i>Protac</i>	- 58 -
c.	<i>Botrocétine</i>	- 58 -
4.	APPLICATION : NOUVELLES THERAPEUTIQUES	- 60 -
a.	<i>Hématologie</i>	- 60 -
b.	<i>Cardiologie</i>	- 64 -
c.	<i>Cancérologie</i>	- 68 -
d.	<i>Immunologie</i>	- 69 -
e.	<i>Neurologie</i>	- 70 -
VI.	LE VENIN DES ANEMONES DE MER	- 72 -
1.	RAPPEL SUR LE PSORIASIS	- 72 -
2.	DIAGNOSTIC DU PSORIASIS.....	- 73 -
a.	<i>Le diagnostic clinique</i>	- 73 -
b.	<i>La biopsie</i>	- 73 -
c.	<i>Les autres examens</i>	- 74 -
3.	L’EVALUATION DE LA GRAVITE	- 74 -
4.	HISTOGENESE DU PSORIASIS.....	- 74 -
a.	<i>La peau normale</i>	- 74 -
b.	<i>La peau du sujet psoriasique</i>	- 75 -
c.	<i>Conclusion :</i>	- 79 -
5.	INTERET DU SHK-186.....	- 79 -
a.	<i>Histoire de la découverte du ShK</i>	- 80 -
b.	<i>Canal Kv1.3 voltage dépendant</i>	- 81 -
c.	<i>Action du ShK-186</i>	- 82 -
d.	<i>Résultats</i>	- 82 -
VII.	LE VENIN DU MONSTRE DE GILA	- 84 -
1.	RAPPEL SUR LES INCRETINES	- 84 -
a.	<i>Histoire de la découverte des incrétones</i>	- 84 -
b.	<i>Les incrétones</i>	- 86 -
2.	ACTIONS DU GLP-1	- 87 -
a.	<i>Actions pancréatiques</i>	- 87 -
b.	<i>Actions extrapancréatiques</i>	- 87 -
3.	DECOUVERTE DU PREMIER ANALOGUE DU GLP-1, L’EXENDINE-4	- 88 -
VIII.	UTILISATION DES VENINS EN HOMEOPATHIE	- 92 -
1.	PRINCIPE DE SIMILITUDE OU LA LOI DES SEMBLABLES	- 92 -
2.	PRINCIPE D’INFINITESIMALITE	- 92 -
3.	PRINCIPE DE GLOBALITE.....	- 92 -
4.	EXEMPLES DE SOUCHES HOMEOPATHIQUES ISSUES DE VENIN	- 93 -
a.	<i>Bothrops lanceolatus [95]</i>	- 93 -
b.	<i>Crotalus horridus [95]</i>	- 93 -
c.	<i>Lachesis mutus [95]</i>	- 93 -
d.	<i>Naja tripudians [95]</i>	- 94 -
e.	<i>Vipera redi [95]</i>	- 94 -
f.	<i>Elaps corallinus [96]</i>	- 95 -
	CONCLUSION	- 96 -
	BIBLIOGRAPHIE	- 98 -

Introduction

Aussi loin que l'on remonte dans l'histoire, les hommes en quête de guérison ou de soulagement se sont tournés vers les animaux. Il y a presque 5000 ans, le « petsao chin », la plus ancienne pharmacopée au monde, évoque les pouvoirs à la fois meurtriers et curatifs d'une toxine contenue dans un poisson des mers du Japon, le « fugu » ou « poisson globe ». Un des plus anciens papyrus égyptiens, le papyrus Ebers, découvert à Thèbes en 1872, est un traité de pathologie médicale et de pharmacologie. Intitulé *Ouvrage de préparation de médicaments pour toutes les parties du corps humain*, il propose entre autres une série de remèdes basés sur les graisses d'animaux, de bave de crapaud, de poudre d'insectes et de venin de serpents !

Entre les serpents et notre santé, les liens remontent à la plus haute Antiquité : Esculape, dieu grec de la médecine, était supposé se transformer en serpent quand il traitait des malades. Son attribut est le **bâton d'Esculape** : un serpent enroulé sur un faisceau de baguettes.



Le serpent est un animal dont la symbolique est très ancienne et qui présente de nombreuses contradictions. Dans nombre de cultures archaïques, il symbolise le royaume des ombres et la mort, sans doute parce qu'il vit caché et qu'il s'insinue dans des fissures, mais peut-être aussi parce qu'il a le pouvoir de paraître plus jeune grâce à la mue annuelle. La symbolique du serpent a toujours été associée avec l'idée de la vie et de la mort. Cet animal peut apporter le malheur tout comme la guérison. Le venin du serpent entraînait la mort mais s'il est administré en petites quantités (encore de nos jours), le venin du serpent peut aussi être un médicament.

L'explication de la baguette d'Esculape en tant que symbole médical réside peut-être dans l'association qui est faite entre le serpent et la baguette. Le serpent symbolisait le médicament tandis que la baguette symbolisait l'arbre de la vie, la vie que le médecin essayait de sauver avec les médicaments. La baguette et le bâton sont les symboles de l'autorité, de la puissance et de la dignité. Au sens large, les baguettes et les bâtons sont d'origine végétale et en tant que tels, ils symbolisent l'implacable vitalité de la nature.

Le caducée d'Asclépios est devenu l'emblème universel des professions médicales.

Lorsque le serpent d'Asclépios s'enroule autour de la coupe d'Hygie, la déesse de la Santé et fille d'Asclépios, il forme l'emblème des Pharmaciens, utilisé en France depuis 1942.



Il existe environ 2500 espèces de serpents. Certains d'entre eux sécrètent un venin mortel pour l'homme, mais ce dernier a réussi à extraire de ces venins mortels de nombreuses substances bienfaites, guérissuses. La médecine chinoise a montré la voie depuis des siècles puisqu'elle a utilisé, et utilise toujours, des macérations de crotales contre les affections respiratoires. Vers 1900, un médecin texan, décrivit la guérison spectaculaire d'un malade de 35 ans épileptique depuis l'âge de 20 ans. Mordu par un mocassin à tête cuivrée (famille des crotales), ayant survécu à sa morsure, il avait vu ses crises s'atténuer et disparaître. Ce fut l'origine des médicaments à base de venin de crotale. [1]

Les venins sont le fruit de plusieurs milliards d'années d'évolution. Au fil du temps, ces molécules se sont affinées pour déclencher dans l'organisme de la victime une réaction rapide, spectaculaire et souvent mortelle. Cette réaction peut se manifester par des douleurs, un engourdissement, une asphyxie, une hémorragie, la formation de caillot de sang, un état de choc, une paralysie ou une variation de la tension artérielle.

En général, les toxines de venins commettent leurs méfaits en trois étapes. Elles se fixent sur une cellule saine, ensuite elles pénètrent à l'intérieur de la cellule puis elles exercent leur effet toxique sur la machinerie cellulaire, entraînant des dysfonctionnements et/ou la mort cellulaire. L'avantage de cette précision « chirurgicale » des toxines de venin est que leur étude a ainsi joué (et joue toujours) un rôle essentiel dans notre compréhension du fonctionnement des cellules. Ils nous ont par exemple permis de comprendre le fonctionnement et le rôle fondamental des canaux ioniques, ces pores situés à la surface de la cellule et qui contrôlent les flux de calcium, de potassium et de sodium.

Les venins se composent parfois de plusieurs centaines de substances toxiques qui agissent chacune différemment et de façon très précise sur l'organisme cible. C'est cette grande diversité de substances et leur spécificité extrême qui donnent aux venins un immense potentiel sur le plan pharmaceutique. Mais si l'utilisation de ces poisons virulents est intégrée dans la médecine chinoise traditionnelle depuis toujours, la recherche pharmacologique occidentale ne s'y intéresse sérieusement que depuis une vingtaine d'années.

Pour la pharmacologie actuelle, l'objectif consiste à découvrir une nouvelle molécule disposant des caractéristiques suivantes :

- être capable de traiter une maladie particulière (de préférence une affection pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace) ;
- avoir une structure chimique unique et inconnue jusque-là (afin de faciliter le dépôt d'un brevet) ;
- être une petite molécule (afin d'être techniquement et financièrement synthétisable)
- influencer sur une seule voie de l'organisme (de sorte que son mécanisme d'action soit différent et plus efficace que les autres médicaments déjà utilisés) ;
- agir rapidement et n'entraîner aucun effet secondaire indésirable

Les toxines de venins, de par leur nature, excellent sur ces deux derniers points.

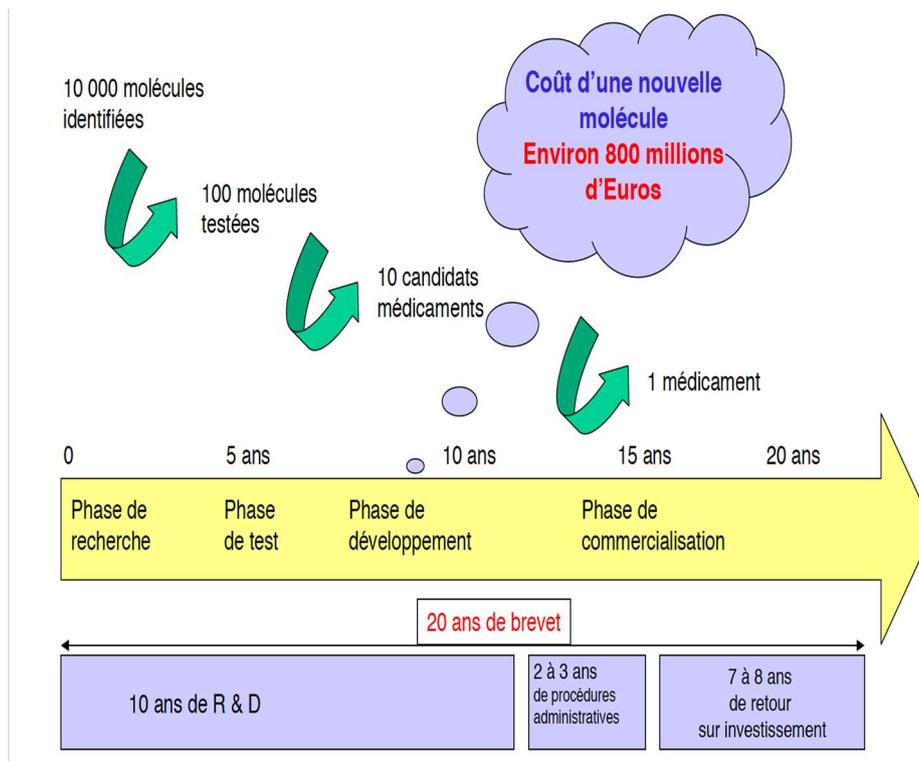
Une fois une telle molécule identifiée, la procédure de mise sur le marché peut démarrer. Elle comporte trois étapes, ou plutôt trois phases.

- La **phase I** consiste à apporter la preuve scientifique que le médicament répond au critère de sécurité. Il est administré en faibles doses à un petit nombre de volontaires

sains. Durant plusieurs mois, on surveille les sujets afin de déceler le moindre effet toxique.

- En **phase II** on évalue l'efficacité et l'innocuité de la spécialité sur un petit nombre de patients souffrant de la maladie concernée. Elle peut durer jusqu'à 2 ans.
- En **phase III**, l'intérêt thérapeutique et la sécurité du produit sont évalués sur une grande série de malades durant 2 à 4 ans. Si les résultats sont positifs, le laboratoire dépose sa demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui lui est accordée après validation des résultats. Cette dernière étape peut durer jusqu'à un an et demi.

Il s'agit donc d'un long processus, puisqu'il peut s'écouler plus d'une dizaine d'année entre la découverte d'une molécule « intéressante » et sa mise sur le marché en tant que médicament.[2]



À l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique investit de plus en plus dans les médicaments à base de venin. Afin d'étudier la diversité et la pharmacologie des peptides de venin, les scientifiques du projet VENOMICS, financé par l'UE, ont généré la plus grande bibliothèque de peptides synthétiques du monde, accessible à tous les chercheurs de l'union européenne *via* internet. Deux autres bases de données existent dans le monde ; une pour les serpents et l'autre pour les araignées. Mais celle constituée par VENOMICS est d'une dimension et d'une puissance jusqu'ici inégalées.

Les chercheurs estiment que plus de 170 000 espèces riches de 40 millions de toxines sont susceptibles d'être porteuses de molécules présentant un intérêt thérapeutique.

Des équipes de chercheurs issus du public et du privé en France, en Espagne, au Portugal, en Belgique et au Danemark, associées à des laboratoires pharmaceutiques, ont d'ores et déjà

combiné la protéomique¹, effectuée sur des venins, et la transcriptomique², effectuée sur des glandes de venin, de plus de 200 espèces du monde entier et de taille diverse (allant d'insectes millimétriques à de grands lézards).

Ils ont ainsi sélectionné et produit *in vitro* 5 000 toxines, stockées actuellement à Saclay, en région parisienne. Ce matériel a déjà révélé que la moitié de ce qui a été identifié dans les venins étudiés ne correspondait à rien de ce qui était connu, tant au plan génétique que biologique. Le criblage de ces toxines a permis d'identifier une trentaine de molécules susceptibles de devenir de futurs médicaments pour traiter l'obésité, le diabète, les allergies, les maladies cardiovasculaires ou auto-immunes, voire le cancer.

Le projet VENOMICS s'est achevé en 2015 mais il a ouvert une nouvelle voie en termes d'exploration et d'exploitation des venins grâce au développement de technologies uniques sans aucune restriction quant à la disponibilité des produits naturels.

Malgré le potentiel offert par la diversité et la spécificité des venins ainsi que les récents investissements des instances politiques et de l'industrie pharmaceutique, leur utilisation dans le diagnostic médical reste encore très modeste, se limitant quasiment aux venins de serpents et bénéficiant essentiellement aux domaines de la neurologie et de l'hémostase. Cependant il semble que l'on ne soit encore qu'au commencement de l'exploitation. Grâce à la maîtrise optimisée de la purification des constituants actifs, l'utilisation des venins ne se limite plus à leur toxicité et leurs effets indésirables. Le revers de la médaille réside cependant dans les protéines elles-mêmes facilement attaquées par les mécanismes de défense de l'organisme, comme la protéolyse (mécanisme dégradation, destruction des protéines) et la fabrication des anticorps. Mais de nouvelles stratégies de recherche laissent envisager des perspectives encourageantes.

Dans un premier temps, la technique du criblage (ou screening) des molécules permet d'inventorier des structures moléculaires biologiquement actives et efficaces et d'identifier leurs fonctions. Ensuite, il est possible, grâce à l'analyse combinatoire structure-fonction, de caractériser le plus petit arrangement moléculaire actif, lequel, une fois reproduit par synthèse chimique, engendrera un médicament puissant.

En 2004, déjà 212 brevets, dont 154 concernant les venins de serpents, 28 ceux d'araignées, 16 de scorpions et 4 de guêpes, ont été déposés en vue d'une utilisation thérapeutique.

La recherche thérapeutique a abouti à la fabrication de sérums antivenimeux, d'anti-inflammatoires, de préparations dans les domaines neurologiques tels que les analgésiques, anticonvulsifs, de produits de traitement de cancer de la peau ou de chimiothérapie anticancéreuse, de produits de contrôle dans le cadre de greffe d'organe, de traitement du diabète non insulino-dépendant ou encore à la fabrication d'agents hémostatiques, et la liste est loin d'être exhaustive !

Cette thèse a pour objectif de permettre aux lecteurs une meilleure appréhension du potentiel thérapeutique des venins. Elle rappelle dans une première partie la diversité des espèces animales venimeuses avant de définir dans une seconde partie ce qu'est un appareil venimeux. Dans une troisième partie, elle développe les différents composants des venins et leurs modes d'action variés. Nous terminerons par énumérer les différentes applications

¹ La protéomique s'attache à identifier de manière globale les protéines extraites d'une culture cellulaire, d'un tissu ou d'un fluide biologique, leur localisation dans les compartiments cellulaires, leurs éventuelles modifications post-traductionnelles ainsi que leur quantité.

² La transcriptomique est l'étude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome.

thérapeutiques des venins, les médicaments déjà sur le marché ainsi que tous les espoirs et potentielles applications futures des molécules issues des venins. De nombreuses toxines contenues dans les venins pourraient être utilisées pour développer de nouveaux agents pour le traitement et la prévention des maladies humaines. Dans cette thèse, on mentionnera plus particulièrement le cas du Byetta, un antidiabétique issu de l'exendine-4, une molécule secrétée dans la salive venimeuse du **monstre de Gila** ainsi que les perspectives prometteuses du dalazatide dans le psoriasis, inhibiteur des canaux potassiques voltages dépendant des lymphocytes T, extrait du venin des anémones de mer.

I. Les venins dans le règne animal

On rencontre des venins dans tous les embranchements (ou phylums) du règne animal, notamment chez les protistes, les invertébrés (marins ou terrestres) ou les vertébrés. Le pourcentage d'espèces venimeuses varie énormément d'un phylum à un autre : faible chez les mammifères, très élevé chez les araignées et même égal à 100% chez les scorpions ou cnidaires.

Dans ce qui suit nous passerons en revue différentes catégories d'animaux venimeux et citerons, pour chacune d'entre elles, les principales molécules ayant fait l'objet de recherches pharmacologiques.[3]



1. La faune marine

a. Une richesse insoupçonnée

i. Généralités

Les mers et les océans, recouvrant près de 70% de la surface de notre planète, constituent une fabuleuse réserve de molécules à potentiel thérapeutique. Selon certaines estimations, la « biodiversité » marine serait 10 000 fois supérieure à la biodiversité terrestre.

En effet en mer, plus encore que sur terre, les systèmes de communication chimique constituent un élément indispensable dans l'établissement des relations intra- et interspécifiques. Ceci est d'autant plus vrai que parmi les organismes marins plusieurs milliers d'espèces (notamment la plupart des invertébrés) sont sessiles³ et dépourvues d'organe de la vision. Les caractéristiques physico-chimiques de l'eau conditionnent en effet les différences de mode de vie entre milieu marin et milieu terrestre. En mer, la vie fixée est possible et favorable. De plus, la fonction vectrice de l'eau, où s'exercent diffusion et dispersion avec une grande facilité, favorise les phénomènes de communication chimique. Les médiateurs chimiques, attractants ou répulsifs, sélectionnés par des milliers d'années d'évolution et de coévolution pour leur efficacité, possèdent souvent des activités très spécifiques et présentent, de ce fait, un grand intérêt dans différents domaines relevant de la chimie pour le vivant (les santés humaine et animale, cosmétique, phytopharmacie, etc.). [4][1]

³ Une espèce sessile est une espèce qui vit directement attachée à son substrat, comme le corail par exemple.

ii. Cas de la France

La France, compte tenu des étendues considérables de son domaine maritime, dans toutes les mers du monde, à toutes les latitudes et à toutes les profondeurs, possède des richesses immenses et un important réseau d'acteurs sur la biodiversité marine. La France est le seul pays présent dans 5 points chauds de la biodiversité (Méditerranée, Caraïbes, océan Indien, Nouvelle-Calédonie, Polynésie). Son domaine maritime est le deuxième du monde avec 11 millions de kilomètres carrés et comprend environ 10 % des récifs coralliens et 20 % des atolls de la planète. Elle est de plus, avec les États-Unis et le Japon, l'un des trois pays actuellement capables d'intervenir en zone abyssale, disposant, avec l'IFREMER et la COMEX, de moyens d'intervention à grande profondeur. Mais paradoxalement, relativement peu de moyens financiers et humains sont actuellement mobilisés pour l'évaluation et la valorisation de la chimiodiversité marine. [4]

b. Bref historique de la chimie des océans

Il n'y a pas si longtemps que l'homme a pris conscience de cette richesse et qu'il s'est penché sur les possibilités thérapeutiques des créatures marines. Les vertus médicales, curatives de la mer sont pourtant connues depuis l'antiquité. Mais les hommes se contentaient de tirer profit de son climat (on découvrit qu'il était riche en « ions négatifs ») et de son eau chargée de sels minéraux (la thalassothérapie). Ils recherchaient l'apaisement de ses horizons perdus, de ses plages, des joies de la pêche. Mais son potentiel pharmacologique leur échappait presque totalement. Au début du siècle dernier, l'éclairage changea, en particulier quand Quinton mis en avant les fortes similitudes entre la composition des liquides extracellulaires (notamment le liquide interstitiel dans lequel baignent les cellules) et celle de l'eau de mer. En effet, après avoir vidé un chien de 10kg de 485g de son sang par saignée, il lui injecte 532cm³ d'eau de mer filtrée à 23°C. Après quatre jours difficiles, les taux de globules rouges, de globules blancs et d'hémoglobine commencent à remonter et l'animal se remet à manger. Au huitième jour l'exubérance devient exagérée et la vivacité accentuée. Le chien, baptisé Sodium, survécut encore 5 ans avant de mourir par accident. On fit alors des piqûres d'eau de mer (sérum de Quinton) à des enfants anémiés.[1]

Puis les progrès de la pharmacochimie ouvrirent de nouveaux horizons aux chercheurs : dans leurs laboratoires, ils se mirent à analyser les toxines peptidiques des éponges, des anémones de mers, des méduses et des cônes carnivores. Ils mirent au point les premières substances antidouleurs et anesthésiques tirées de la faune marine en utilisant la capacité de ces molécules d'inhiber la transmission neuromusculaire au niveau des canaux ioniques. Apparurent aussi les premières molécules cytotoxiques, capables d'empêcher la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses.

On a décrit de 3000 à 4000 nouvelles substances parmi lesquelles 500 environ présentent une activité biologique : substances antitumorales, antivirales (même active contre le VIH), immuno-modulatrices, antibiotiques, antifongiques, antiinflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, substances agissant au niveau du système cardiovasculaire et du système nerveux central. Un peu partout dans le monde, des scientifiques appliquent aux créatures marines de toutes dimensions, parfois très difficiles à recueillir, des tests de son criblage adéquats.

Le hareng a permis la mise au point du premier médicament anti-sida : on a utilisé sa laitance, riche en thymidine, pour synthétiser, dès 1995, l'AZT (Zidovudine), toujours utilisé dans le traitement de la lutte contre le VIH. Du saumon on extrayait une hormone (aujourd'hui

synthétisée), la calcitonine, qui a la propriété de neutraliser l'activité des ostéoclastes qui attaquent les tissus osseux. La laitance du saumon a intéressé les chercheurs ; On en tire le sulfate de protamine qui est l'antidote à l'action anticoagulante de l'héparine et qui constitue un outil de choix pour les chirurgiens.[1]

Aujourd'hui encore le milieu marin reste relativement mal connu des chimistes puisque pour environ 150 000 substances naturelles connues, seules 10 % proviennent d'organismes marins. Pourtant sur Terre, les océans regroupent une grande partie de la biodiversité avec des représentants de 34 des 36 phylums du règne animal. Depuis plus de 100 millions d'années, le milieu marin vit une course aux armes chimiques, il est le siège de luttes incessantes entre proies et prédateurs, ou entre colonisateurs et colonisés. Les organismes marins, vivants dans un milieu hautement compétitif produisent des métabolites, dits secondaires, uniques, qui jouent un rôle fondamental dans la structuration et le fonctionnement de tout écosystème (compétition pour l'espace, colonisation des surfaces, défense contre la prédation, séduction pour la reproduction, etc.).

Les résultats obtenus principalement lors des vingt dernières années, dans le domaine de l'écologie chimique permettent aujourd'hui de mieux comprendre pourquoi tant de composés aux structures chimiques si diverses et si complexes ont été isolés d'organismes marins. Ces travaux, ainsi que ceux effectués sur les toxines marines, permettent une approche plus rationnelle de l'étude des métabolites marins d'intérêt biologique dans des perspectives de valorisation. La biodiversité marine et la diversité chimique qui en découle mobilisent un nombre croissant d'équipes de recherche dans le monde, et de grands groupes pharmaceutiques se penchent sur ce gisement de molécules. [4]

c. Cas des venins

Le monde marin contient de nombreuses espèces venimeuses. Nous pouvons citer l'exemple des cnidaires (anémones, méduses, coraux), des échinodermes (étoiles de mer, oursins), des poissons (vives, poissons pierre, raie, fugu), des mollusques (cônes, pieuvres). Toutes ces espèces peuvent provoquer des envenimations chez l'homme.[5]

L'une des plus fameuses intoxications, et aussi l'une des plus violentes, est due au poisson-globe (tétrodon ou fugu), dont la chair est particulièrement appréciée au Japon, et qui a la particularité de se gonfler dans l'eau quand il est menacé. On a longtemps cru que des poissons étaient eux-mêmes les producteurs de la molécule responsable, tétrodotoxine (TTX). Mais la TTX est plus probablement synthétisée par plusieurs bactéries marines (*Alteromonas* sp, *Vibrio* sp, *Sheewanella putrefaciens*) associées à la chair des fugus. Cette toxine se concentre au niveau du foie, des gonades et de la peau du poisson globe et peut diffuser dans leur chair.

Un gramme de tétrodotoxine suffirait à tuer jusqu'à 500 humains ! Il n'existe pas d'antidote à cette substance, et 60 à 70 % des personnes ayant ingéré ce poison décèdent. Celle-ci a été isolée en 1909. Elle agit sur la membrane cellulaire humaine en bloquant les pores des canaux ioniques au sodium. Ceci interrompt alors la transmission de l'influx nerveux et donc la contraction musculaire. Ce poison est précieux en neurochirurgie : il est à la base d'un anesthésique très supérieur à la procaine. Au Texas (laboratoire JM Chung, de l'institut de biologie marine de Galveston), on utilise l'extrait de tétrodotoxine pour traiter le syndrome « membres fantômes » que l'on rencontre chez certains amputés. [1] [6]

Un autre accident fréquent est la pique par un cône (*Conus magus*) (gastéropode marin représenté figure 1). Le cône possède une glande sécrétant une neurotoxine (cônotoxine)

reliée à une dent radulaire en forme de harpon (figure 2), dont il se sert pour chasser ses proies à distance, la proie étant ainsi instantanément neutralisée (paralytie). Les cônotoxines sont des peptides de 10 à 40 acides aminés. Parmi les cônotoxines nous pouvons citer l'exemple du ziconotide, découvert dans les années 1980, et commercialisé depuis 2005 comme analgésique par la société Elan Pharmaceuticals sous le nom de Prialt [4]. Celui-ci est réservé à l'usage hospitalier et possède l'AMM pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes réfractaires aux morphiniques et nécessitant une analgésie intrarachidienne. Le Prialt est une forme synthétique de l' ω -cônotoxine MVII-A, bloqueur spécifique des canaux calciques de type N. De plus, comme c'est un gros peptide, celui-ci ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne peut donc être administré qu'en intrarachidienne. Différentes toxines du cône et leurs effets sont listés figure 3.

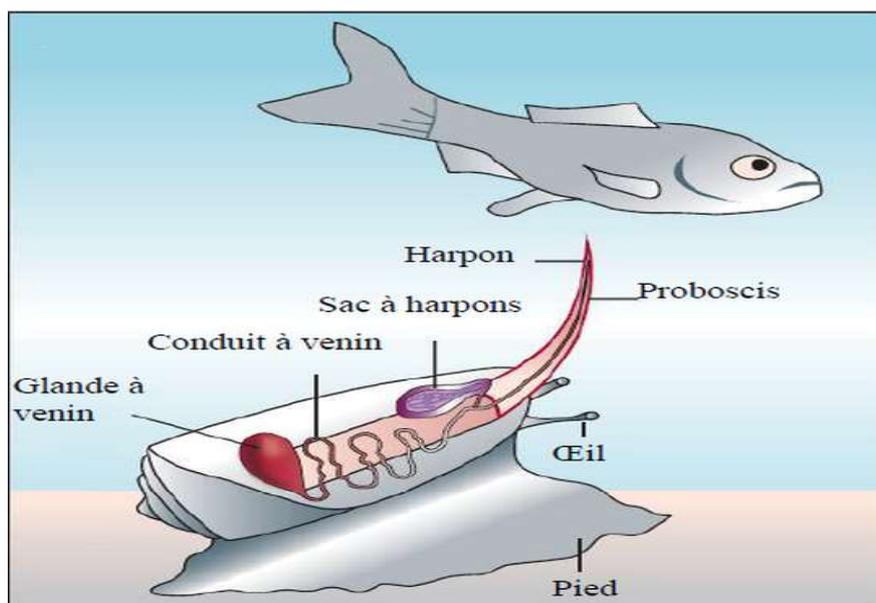


Figure 1 - Le cône [7]

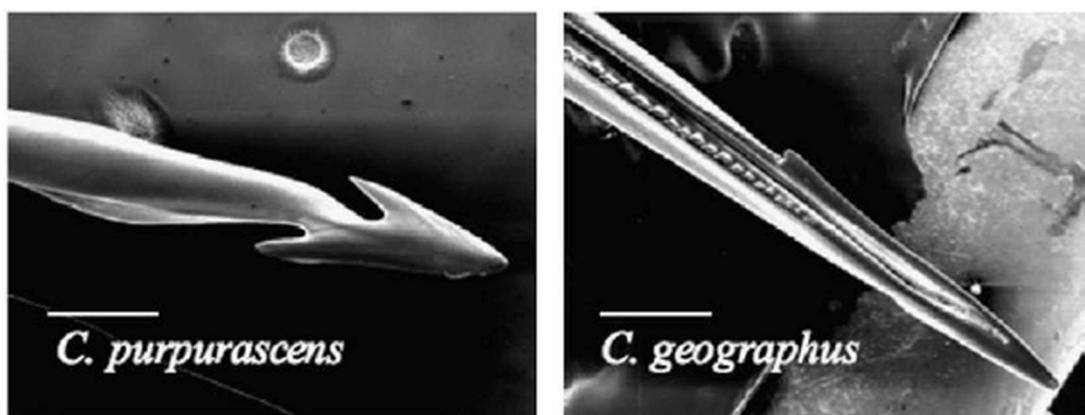


Figure 2 - Observation au microscope électronique du dispositif de pénétration du cône correspondant à une dent radulaire [7]

Famille pharmacologique	Famille de récepteurs et mode d'action	Cônes / régime
α (alpha)	Inhibiteur des récepteurs à l'acétylcholine nicotiques	<i>Geographus</i> / piscivore <i>C.pennaceus</i> / malacophage <i>C.imperialis</i> / vermivore
χ (chi)	Inhibiteur du transporteur de noradrénaline neuronal	
δ (delta)	Retardateur de l'inactivation des canaux sodium voltage-dépendants	<i>C.purpurascens</i> / piscivore <i>Textiles</i> / malacophage
κ (kappa)	Bloqueur des canaux potassium voltage-dépendants	<i>C.purpurascens</i> / piscivore
μ (mu)	Bloqueur des canaux sodium voltage-dépendants	<i>C.geographus</i> / piscivore <i>C.pennaceus</i> / malacophage
Γ (gamma)	Antagoniste des récepteurs NMDA	<i>C.geographus</i> / piscivore
ω (oméga)	Bloqueur de canaux calcium voltage-dépendants	<i>C.geographus</i> / piscivore

Figure 3 - Les différentes familles de cônes et leurs récepteurs cibles [7]

De plus, une autre espèce de cône (*Conus geographus*, figure 4) utilise la technique de la « pêche au filet » consistant à dilater de façon exagérée son rostrum (fausse bouche) qui ressemble alors à un filet de pêche. Le poisson ne se méfie pas du cône et se laisse avaler. Des chercheurs ont récemment montré que le cône diffuse en fait en même temps dans l'eau des molécules provoquant un état léthargique chez la proie. Le cocktail neurotoxique contient un ingrédient unique : de l'insuline provoquant une hypoglycémie et donc un ralentissement de l'activité de la proie.



Figure 4 - *Conus geographus* dilatant son rostrum

2. Les insectes

Les insectes comportent de nombreuses espèces venimeuses et la plupart des accidents susceptibles d'entraîner des problèmes en toxicologie humaine sont imputables aux hyménoptères aculéates, porteurs d'un aiguillon venimeux à l'extrémité de l'abdomen. Cette famille se subdivise en 3 superfamilles comprenant les :

- *Apidae* (abeilles domestiques, bourdons)
- *Vespidae* sociaux (guêpes, polistes, frelons)
- Formicidae (fourmis)

Leurs venins sont constitués par des amines vasoactives responsables de violentes réactions, allant de l'urticaire à un choc anaphylactique parfois léthal. Notons cependant que c'est l'allergie aux venins d'hyménoptères et non le contenu réel du venin qui fait courir à l'homme un risque mortel [8].

3. Les scorpions

Les scorpions sont des arachnides présents dans toutes les régions chaudes ou tempérées du monde. Moins de 1500 espèces réparties en 18 familles sont décrites, ce qui est très peu pour des arthropodes. Une des caractéristiques de ce groupe est un taux d'endémisme extrêmement élevé avec très peu d'espèces possédant une grande aire de répartition.

Tous les scorpions sont venimeux et possèdent un appareil inoculateur caractéristique au bout de la « queue » (le terme exact est le telson contenant une glande à venin paire et symétrique qui s'abouche dans un aiguillon recourbé à ouverture subterminale). Cependant, même si la pique est un phénomène volontaire, elle n'est pas toujours suivie de l'inoculation de venin (beaucoup de piqûres dites « sèches » chez certaines espèces). On considère classiquement que moins de 30 espèces représentent un réel danger pour les humains. En dehors du cas particulier du scorpion iranien *Hemiscorpius lepturus* appartenant à la famille des Scorpionidae, toutes les espèces potentiellement dangereuses pour l'homme appartiennent à la famille des Buthidae. [9][10]

Le venin de certains scorpions (recueillis dans le désert du Néguev en Israël) aurait une action positive sur certains cancers du cerveau, glioblastomes, bloquant la production des métastases.

La chlorotoxine (molécule issue du venin de ce scorpion) possède plusieurs propriétés qui en font un bon point de départ pour la conception de médicaments : elle est capable de se lier préférentiellement aux cellules tumorales, permettant ainsi la conception de traitements utilisant la chlorotoxine comme un échafaudage pour le traitement du gliome et d'autres types de cancer (mélanome, neuroblastome et médulloblastome).

Cette toxine serait capable de pénétrer dans le cerveau et d'être internalisée par les cellules, ce qui indiquerait qu'elle pourrait être utilisée pour administrer des médicaments au cerveau et / ou à des cibles intracellulaires. De plus, à ce jour, aucune toxicité évidente ni réponse immunogène après administration à l'homme n'a été rapportée. [11]

Cette toxine de 36 acides aminés est une petite protéine qui se lie à des "canaux chlore activés par le calcium" avec une grande affinité. Elle fonctionne comme un pore pour laisser passer des ions chlore au travers de la membrane cellulaire. Et il se trouve, que ce genre de canal est surexprimé dans divers types de cancers, notamment les gliomes, une forme de tumeur cérébrale. Récemment, les chercheurs ont fabriqué de la chlorotoxine – surnommée TM-601

qui a été ensuite testée sur des patients atteints de gliomes sévères. Aux doses utilisées, la TM-601 est presque inoffensive pour l'organisme. En réalité, la toxine joue simplement un rôle de véhicule qui transporte vers la tumeur le véritable meurtrier : de l'iode radioactive.

De plus, le bioconjugué CTX : Cy5.5, une combinaison de chlorotoxine et d'un matériau fluorescent nommé Cy5.5, a été utilisé par les chercheurs du Seattle Children's Hospital Research Institute et du Fred Hutchinson Cancer Research Center pour délimiter les cellules cancéreuses des cellules normales environnantes. Cela donne aux chirurgiens de meilleures chances d'enlever toutes les cellules cancéreuses sans blesser les tissus sains environnants. CTX : Cy5.5 est une molécule fluorescente émettant des photons dans le spectre infrarouge proche et peut donc être visualisée dans la salle d'opération à l'aide de lunettes infrarouges ce qui le rend 500 fois plus sensible que l'IRM. [12]

Nous pouvons également citer le cas de la scyllatoxine, extraite du même venin, dont on a tiré une substance capable d'empêcher le rétrovirus du sida d'infecter les lymphocytes. Dans un autre venin mortel issu du scorpion de Mauritanie (*Androctonus*), on extrait la charybdotoxine qui aurait les mêmes propriétés. [1]

4. Les amphibiens

On retrouve du venin chez les Anoures (grenouilles, crapauds et rainettes).

La peau de nombreuses espèces de batraciens (grenouilles, crapauds, salamandres et tritons) est imprégnée de substances chimiques diverses, pouvant être dangereuses pour les humains. La plupart des amphibiens possèdent des glandes parotides sécrétant le venin qui est soigneusement étalé sur la peau pour éloigner les prédateurs (figure 5). Les crapauds, dont l'espèce européenne *Bufo bufo*, sécrètent des toxines stéroïdes d'action digitalique-like. Cependant, le contact cutané est à peine irritant pour l'homme. Le fait de porter à la bouche un tel animal (enfants, chiens) peut toutefois être à l'origine de symptômes mimant une intoxication digitalique (vomissements, bradycardie, hyperkaliémie).

Des intoxications humaines mortelles ont été décrites en Asie chez des patients ayant ingéré des crapauds ou des œufs de crapauds du genre *Bufo* qu'ils croyaient comestibles. Des cas similaires ont été décrits après absorption de médecines traditionnelles chinoises à base de venin de *Bufo marinus* ou de *Bufo gargarizans*. [9]



Figure 5 - *Bufo alvarius*, l'une des espèces de crapaud ayant été étudié pour la toxicité de son mucus, notamment produit par les glandes parotoïdes (flèche jaune) [13]

5. Les araignées

On estime à 47 000 le nombre d'espèces dont seules 200 peuvent provoquer une réaction épidermique chez l'homme et seule une vingtaine présente un réel danger. On les trouve partout, sauf en Arctique. Leur venin contient un grand nombre de toxines puisqu'une seule espèce d'araignée peut produire jusque 100 toxines différentes capables de se fixer sur nos cellules nerveuses.

A Tokyo, en 1982, on a découvert que les araignées dites « orbitales » sécrétaient un venin capable de neutraliser les effets du glutamate, dont l'excès détruit les cellules nerveuses de l'homme et peut provoquer des crises d'épilepsies.

Il en fut de même avec la découverte au Brésil de la Parawixine 1 qui protégerait de la sclérose en plaques et de la schizophrénie.

De nombreuses toxines produites par les araignées ont la propriété de se fixer sur les cellules nerveuses et d'en bloquer les points d'accès. Elles sont donc très intéressantes pour l'étude du fonctionnement du cerveau, car elles permettent d'analyser les processus cellulaires.

De la redoutable araignée *psalmopoeus cambridgei*, on a tiré des molécules à grand pouvoir anti-infectieux. L'étude du venin de cette mygale a permis de mettre en évidence des propriétés antimalariques (blocage de l'étape intra-érythrocytaire de *Plasmodium faciparum* par deux peptides : la psalmopéotoxine 1 qui pénètre dans toutes les hématies (PcFK1) et la psalmopéotoxine 2 qui ne pénètre que dans les hématies infectées (PcFK2). Tous deux inhibent la croissance du plasmodium et sont une piste prometteuse dans la recherche de nouvelles molécules antimalariques plus chimiosensibles.

D'autres venins, en particulier celui de l'araignée *Hadronyche infensa*, seraient capables d'aider les victimes d'accidents vasculaires cérébraux. La protéine « Hi1a », isolée du venin, aurait des vertus neuroprotectrices et bloquerait un mécanisme responsable des dommages cérébraux, le canal ionique 1a (ASIC1a). Ce canal est le principal capteur d'acide dans le cerveau et est un médiateur clé des dommages neuronaux.

Privées d'oxygène en cas d'AVC ischémique, les cellules recourent à la glycolyse comme source d'énergie. Ce qui conduit à une accumulation d'acide lactique, une diminution du pH, une activation des canaux ASICs et donc une entrée de calcium dans les cellules. Le flux de calcium intracellulaire est à l'origine d'une cascade de réactions toxiques pour les cellules. L'inhibition pharmacologique sélective d'un type de ASIC (ASIC1a) réduit la mort neuronale après un AVC ischémique chez le rongeur. Hi1a permettrait ainsi de mieux protéger les régions centrales du cerveau, ce qui est crucial puisqu'elles sont les premières victimes du manque d'oxygène. De plus, la protéine offre un niveau de protection pendant huit heures après un AVC, ce qui représente une longue fenêtre de traitement.

Au cours des essais précliniques, une seule dose de Hi1a administrée 8 heures après l'AVC protège les tissus et améliore les performances neurologiques.

L'injection de cette protéine 2 heures après l'AVC permet de réduire les dégâts de l'AVC d'au moins 80 %. Si l'injection est réalisée dans les 8 heures, 65 % des dommages sont évités.

De plus l'usage d'extraits d'un venin d'araignée brésilienne « banana spider » contenant la toxine Tx 2-6 faciliterait l'érection et est qualifiée de viagra naturel, car libérant de l'oxyde nitrique vasodilatateur. [1]

Les araignées se divisent en deux groupes principaux, basés sur la position des chélicères venimeux (crochets) par rapport à l'axe de leur corps.

- Les **Mygalomorphes** (ou Orthognathes ou araignées primitives) pour lesquelles les chélicères fonctionnent horizontalement. La grande taille des araignées n'est pas

accompagnée en règle générale d'une activité toxique prononcée du venin, à l'exception des *Atrax* et *Hadronyche* (Hexathelidae) d'Australie, dont le venin et l'agressivité ont provoqué de nombreux accidents, des *Trechona* (Dipluridae) et des *Harpactirella* (Barychelidae).

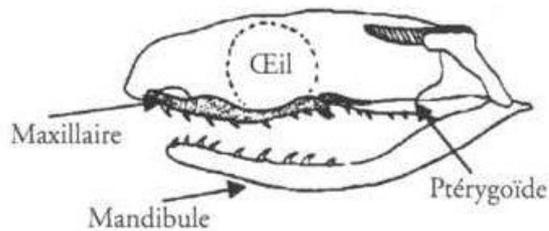
- Les **Aranéomorphes** (ou Labidognathes ou araignées évoluées) qui possèdent des chélicères verticales. C'est dans ce groupe que l'on retrouve les araignées les plus dangereuses pour l'homme : *Latrodectus* (Theridiidae), *Loxosceles* (Loxoscelidae), *Phoneutria* (Ctenidae) sont les principales responsables des accidents d'envenimation graves et documentés. [14]

6. Les reptiles

a. Les serpents

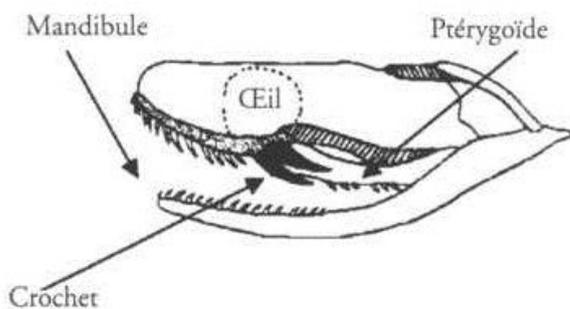
L'appareil venimeux des serpents est composé d'une glande venimeuse reliée à un crochet inoculateur. On distingue quatre groupes de serpents en fonction de l'anatomie de la denture, comme expliqué ci-dessous et résumé figure 6.

- Les **aglyphes** dont toutes les dents sont pleines, c'est-à-dire incapables d'inoculation de venin, ne sont pas dangereux. La majorité des espèces appartient à ce groupe qui comprend, outre les serpents « primitifs » fouisseurs Leptotyphlopidae et Typhlopidae, les Boidae (boas et pythons), la plupart des Colubridae (couleuvres) et quelques familles rares et très spécialisées, Acrocordidae, Aniliidae, etc.
- Les **opisthoglyphes** possèdent des crochets sillonnés, permettant l'écoulement du venin lors de la morsure et à l'intérieur de la plaie. Toutefois ces dents sont placées en arrière du maxillaire et, en règle générale, ne constituent pas un risque sérieux pour l'homme en cas de morsure. Les représentants de ce groupe appartiennent tous à la famille des Colubridae. Certaines espèces comme *Dispholidus typus* (le boomslang africain) ou *Thelotornis kirtlandii* ont cependant un venin hautement toxique et peuvent être responsables d'envenimations mortelles.
- Les **protéroglyphes** ont un maxillaire court, orné à l'avant de dents fixes canaliculées, qui mettent le venin sous pression comme dans une seringue hypodermique. A ce groupe se rattachent deux familles, les Elapidae (cobras, mambas, serpents corail), et les Hydrophidae (serpents marins). Certaines espèces, notamment *Naja nigricollis* et *Naja mossambica* (« cracheurs africains ») sont ainsi capables de projeter leur venin à distance (de l'ordre de 2 ou 3 mètres) sous forme de fines gouttelettes.
- Les **solénoglyphes** ont un maxillaire court, porteur de crochets canaliculés, longs et mobiles. En effet les crochets se replient quand la gueule est fermée, épousant la forme du palais, et se redressent quand le serpent ouvre la gueule. C'est dans ce groupe que l'on place certains Colubridae fouisseurs du genre *Atractaspis* et tous les Viperidae, (vipères, serpents à sonnette, crotales d'Amérique ou d'Asie).[10][15]



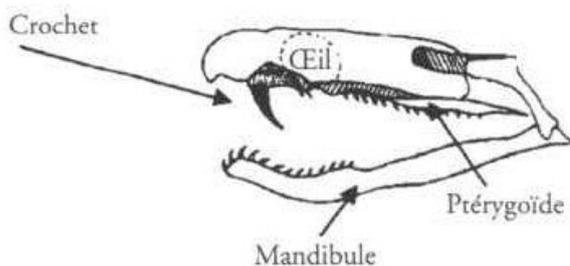
Aglyphes :

- dents pleines,
- absence de glande venimeuse,
- boas, pythons et la majorité des couleuvres.



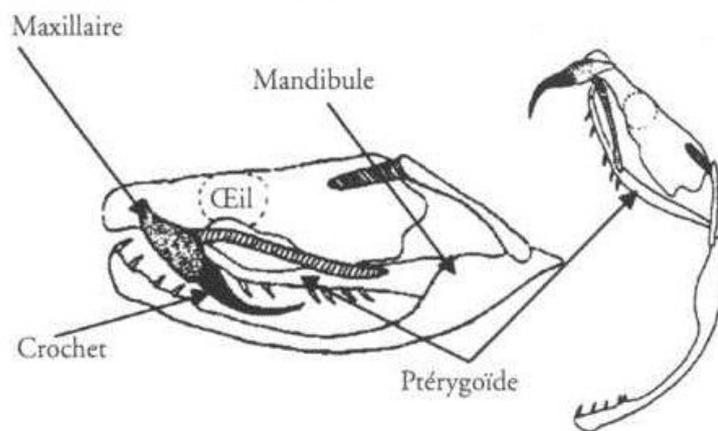
Opisthoglyphes :

- crochets en arrière du maxillaire (au niveau de l'œil) et creusés d'un sillon médian,
- présence de glandes venimeuses,
- le reste des couleuvres, venin hémotoxique.



Protéroglyphes :

- crochets en avant du maxillaire qui est fixe,
- présence de glandes venimeuses,
- cobras et mambas, venin neurotoxique.



Solénoglyphes :

- crochets en avant du maxillaire qui est mobile,
- présence de glandes venimeuses,
- vipères et crotales, venin hémotoxique et nécrosant.

Figure 6 - Classification des serpents en fonction de l'anatomie de la denture [16]

a. Les lézards

On compte parmi les lézards venimeux le monstre de Gila (*heloderma suspectum*, figure 7), le lézard perlé (*heloderma horridum*) ainsi que certains iguanes et varans (dont le dragon de Komodo). Leur venin est similaire à celui de certains serpents, tels que le crotales. Les glandes à venin de ces lézards sont des glandes salivaires modifiées situées dans la mâchoire inférieure. Chaque glande a un canal menant à la base des dents rainurées. La sécrétion du venin se fait dès la première morsure : lorsque l'animal ferme sa gueule, des muscles pressent sur les glandes, faisant sortir le venin. Certaines observations montrent que les lézards se retournent lors d'une morsure, probablement pour faciliter l'écoulement du venin dans la plaie. Leurs dents sont faiblement attachées et peuvent tomber facilement, mais elles sont remplacées par de nouvelles tout au long de la vie de l'animal.



Figure 7 - Heloderma suspectum [17]

Les invertébrés sont globalement insensibles à ce venin. Ce n'est pas le cas des vertébrés. Le venin de ces lézards est faiblement hémotoxique, et même si les décès humains sont rares, il peut provoquer de très fortes douleurs pouvant durer 24 heures, un œdème local, une chute de la pression artérielle, des suees, une faiblesse généralisée ainsi qu'une insuffisance respiratoire. Il contient de nombreux composants, comme de la sérotonine et des kallibréines qui ont des effets sur les vaisseaux sanguins, mais aucune enzyme affectant la coagulation sanguine.

Plusieurs composés de la salive du monstre de Gila ont été étudiés ces dernières années car ils possèdent des propriétés pharmacologiques liés au diabète ou à la maladie d'Alzheimer. Nous traiterons plus loin en détail les propriétés de ce venin dans le domaine de l'endocrinologie.

Concernant le domaine des neurosciences, un médicament expérimental dérivé de la salive du monstre de Gila visant à améliorer la mémoire et l'apprentissage a été testé pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. La Gilatide aurait la capacité d'améliorer la mémoire sans effets secondaires observables.

Ce produit possède de nombreux avantages en aidant, lors de tests réalisés en laboratoire, les rats à se rappeler comment retrouver leurs chemins dans un labyrinthe après leur avoir injecté une seule dose du médicament. La recherche a montré que divers peptides libérés dans l'estomac lors de l'ingestion d'une proie interagissent avec les récepteurs de la mémoire au niveau du cerveau, ce qui est probablement une adaptation évolutive pour aider les animaux prédateurs à se rappeler où ils ont chassé.[18][17]

Cependant malgré des perspectives prometteuses, les essais des phases III réalisés en 2006 mirent fin aux recherches faute de résultats concluants chez les humains.

II. Présentation de l'appareil venimeux

Un **animal venimeux** est un animal producteur de **venin** qu'il élabore au niveau d'une glande venimeuse et qu'il injecte *via* un **appareil inoculateur** (par morsure ou piqûre). Il est à différencier d'un animal/espèce **véneux(se)** qui peut être **producteur(trice)** de composés toxiques (alcaloïdes) ou **hôte** de **poisons** venant de l'environnement. (champignons : amanite phalloïde / poisson globe Fugu / plante : aconitum napellus). C'est ici l'ingestion, l'inhalation ou le contact qui est à l'origine de la toxicité.

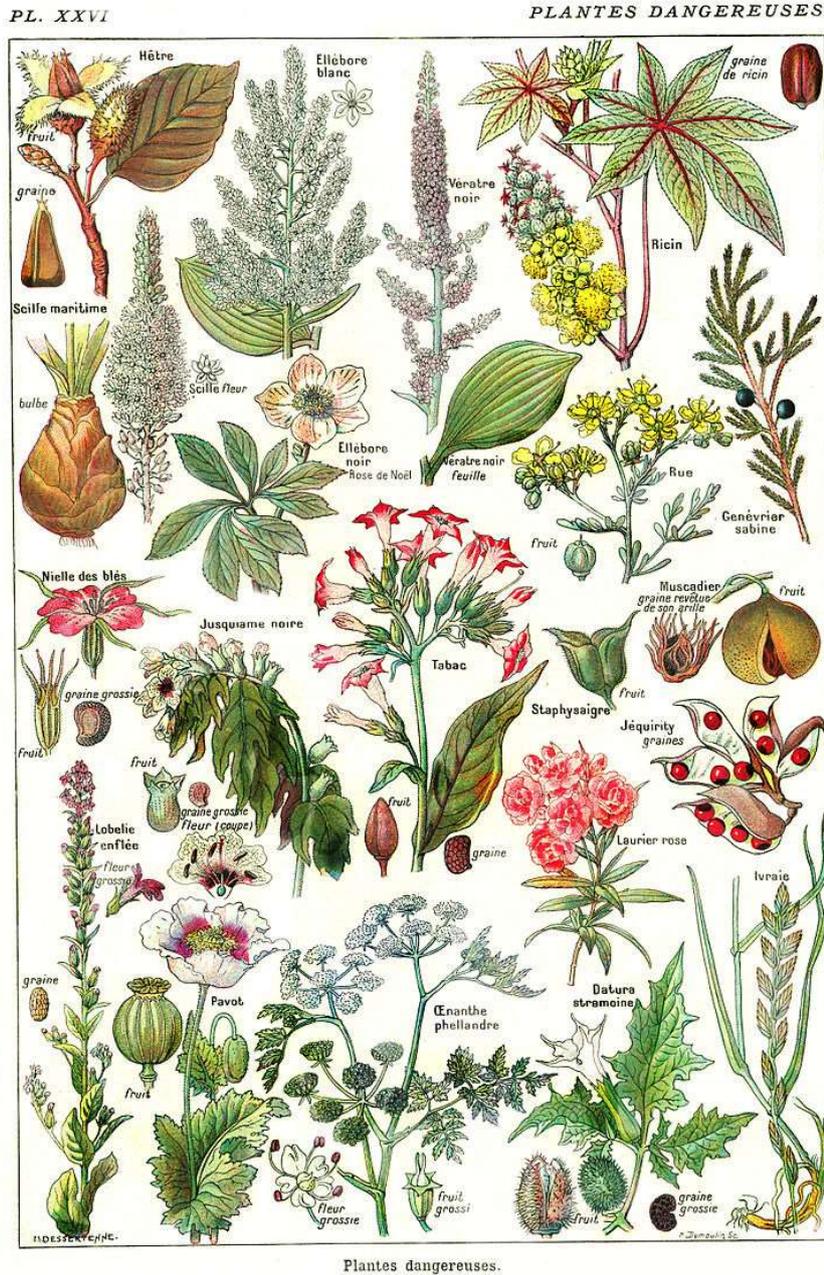


Figure 8 - Quelques exemples de plantes toxiques (véneuses) [19]

L'appareil venimeux est donc un dispositif complexe qui associe une glande spécialisée synthétisant une sécrétion toxique (le venin) et un dispositif vulnérant (le crochet venimeux par exemple) capable d'injecter le venin dans l'organisme de la proie ou de l'agresseur.

1. Les glandes à venin

Les venins sont des sécrétions toxiques produites par de nombreuses espèces animales grâce à une glande exocrine spécialisée, la glande venimeuse. Les animaux pourvus d'un tel système sont dits venimeux. Par définition, ces toxines agissent par voie parentérale, c'est-à-dire par pénétration dans le milieu intérieur d'un être vivant, après rupture de la barrière cutanéomuqueuse, généralement par piqûre ou morsure. Elles s'opposent aux poisons, ces derniers étant actifs par voie entérale (digestive). On distingue :

- les animaux venimeux **actifs**, les plus nombreux, la glande à venin est reliée à un appareil inoculateur plus ou moins perfectionné qui permet une introduction directe du venin dans un organisme ou, dans quelques cas (certains serpents, myriapodes, scorpions), sa projection (irritante pour les yeux) ;
- les animaux venimeux **passifs** (amphibiens, certains arthropodes comme les iules) ne disposent que de la glande à venin, étant dépourvus de dispositif d'inoculation. Le venin ne peut alors pénétrer dans le milieu intérieur d'un organisme que par une blessure ou par le franchissement d'une muqueuse externe (conjonctive, par exemple). [3]

La sécrétion peut être assurée soit par des glandes unicellulaires (sécrétion séreuse-protéique de la peau des poissons) soit par des glandes pluricellulaires. Dans tous les cas, ce sont toujours des glandes exocrines. L'origine embryologique des cellules glandulaires est généralement ectodermique.

Les glandes peuvent être acineuses (*akinos* : graine de raisin, toujours avec un canal excréteur, simple ou composé) ou tubuleuses (avec canal collecteur : simple, droit, contourné, pelotonné). De plus, elles peuvent être simples ou composées. Dans un même groupe, on peut trouver plusieurs types de glandes muqueuses et séreuses, parfois associées ou isolées.

Ces glandes venimeuses ont souvent une sécrétion protéique et leur sécrétion est donc réglée selon plusieurs étapes, à savoir :

- transcription intra-nucléaire ;
- synthèse des protéines au niveau du réticulum endoplasmique rugueux (traduction) ;
- passage par l'appareil de Golgi ;
- expulsion des granules de sécrétion par exocytose.

Les cellules glandulaires sont souvent pourvues de microvillosités. Les tubes glandulaires débouchent dans des canaux excréteurs uniques ou ramifiés.

Parfois le venin est élaboré par deux glandes successives dont les produits sont synergiques. Ces structures glandulaires peuvent constituer des glandes de type « réacteur » où les produits de sécrétion doivent réagir entre eux pour constituer la substance toxique.

De plus, il peut exister des réservoirs non glandulaires permettant une accumulation du venin. C'est le cas des Hyménoptères par exemple.

La taille des glandes varie à l'intérieur d'un même groupe zoologique. Chez les araignées, elles peuvent n'occuper que les chélicères ou s'étendre à tout le céphalothorax. Cependant ni la toxicité, ni la quantité de venin injecté ne sont fonction de la taille des glandes. [3]

2. L'appareil vulnérant

Il a pour rôle l'injection du venin dans la proie. Il faut donc franchir la barrière tégumentaire et bien souvent la barrière vasculaire. Cet appareil comprend deux parties :

- le dispositif d'injection ;
- le dispositif de pénétration.

a. Le dispositif d'injection

On rencontre dans la nature deux grands types de dispositifs.

- La **poire à injection** (le plus courant) : des muscles sont associés aux cellules glandulaires et permettent l'expulsion du venin vers les organes vulnérants ou vers l'extérieur. C'est le cas de l'aiguillon lisse des guêpes. Parfois, cette structure est si particulière que sa présence suffit à définir un groupe zoologique tout entier. C'est le cas des cnidaires, animaux essentiellement marins, relativement simples, caractérisés par leurs nématoblastes (ou cnidoblastes), cellules venimeuses très spécifiques servant à la défense et à la capture des proies.[3]
- La **seringue à piston** : comme l'aiguillon des abeilles représenté figure 9.
- Parmi les autres types de dispositifs, moins répandus, nous pouvons citer celui de la conduction du venin par des phénomènes de **capillarité**, comme pour l'aiguillon d'hyménoptères. [3]

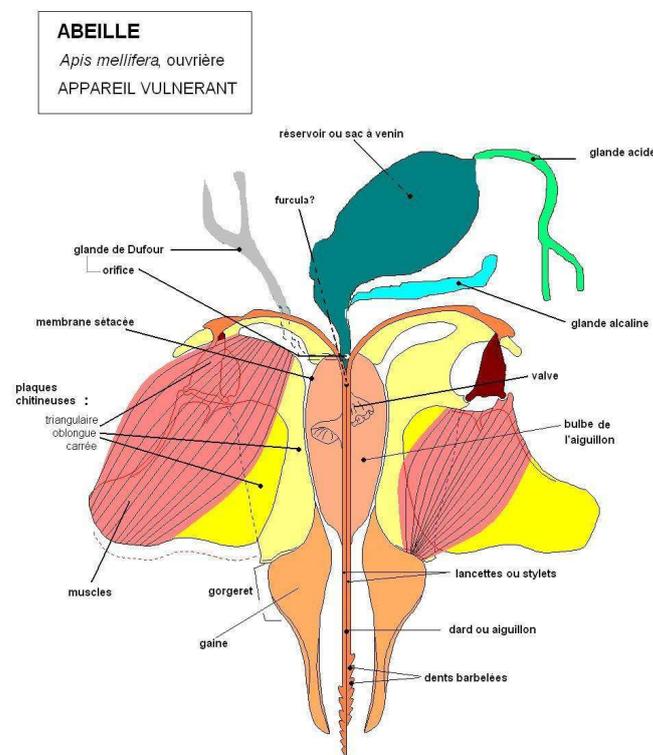


Figure 9 - Appareil vulnérant de l'abeille. Le venin est aspiré et injecté par le système de l'aiguillon, ou dard venimeux et barbelé. C'est un ensemble rétractile actionné par quatre muscles principaux, deux protracteurs et deux rétracteurs et pénétré par des trachées et des fibres nerveuses (un autre, la furcula, permettrait d'actionner l'aiguillon). Cet ensemble comporte deux stylets (ou lancettes) longs et creux, adossés l'un à l'autre pour former un sillon interne bien hermétique et coulissant dans une pièce de chitine renflée, le gorgéret. A leur extrémité, les lancettes sont munies de dents barbelées. Si le fait de piquer d'autres animaux chitineux n'empêche pas à l'abeille de rétracter son dard, dans les chairs, par contre, les barbules s'agrippent de manière alternée comme un harpon, protégées de chaque côté par une gaine, creuse elle aussi, appelée parfois la chambre de l'aiguillon. Ne pouvant cette fois sortir de la chair son aiguillon, l'abeille se dégage en déchirant son appareil. Elle ne survira pas à cet acte [20]

Autre exemple, celui des Cnidaires qui constituent un groupe d'espèces animales relativement simples, regroupant notamment les anémones de mer, les méduses et les coraux. L'appellation vient du grec ancien knidē faisant allusion aux cellules urticantes caractéristiques de ces animaux. Le cnidoblaste, représenté figure 10, est une cellule caractéristique de l'ectoderme des cnidaires. Il contient un cnidocyste. Les cnidoblastes sont concentrés sur les tentacules et notamment à leur extrémité, ils servent à la capture des proies, la fixation au substrat et la défense. Lorsque le cnidocil est excité par contact, le cnidocyste est libéré et se plante dans sa proie, les crochets l'empêchant de ressortir. Après pénétration, le contenu du nématocyste est injecté dans la proie, qui est immédiatement paralysée.[21]

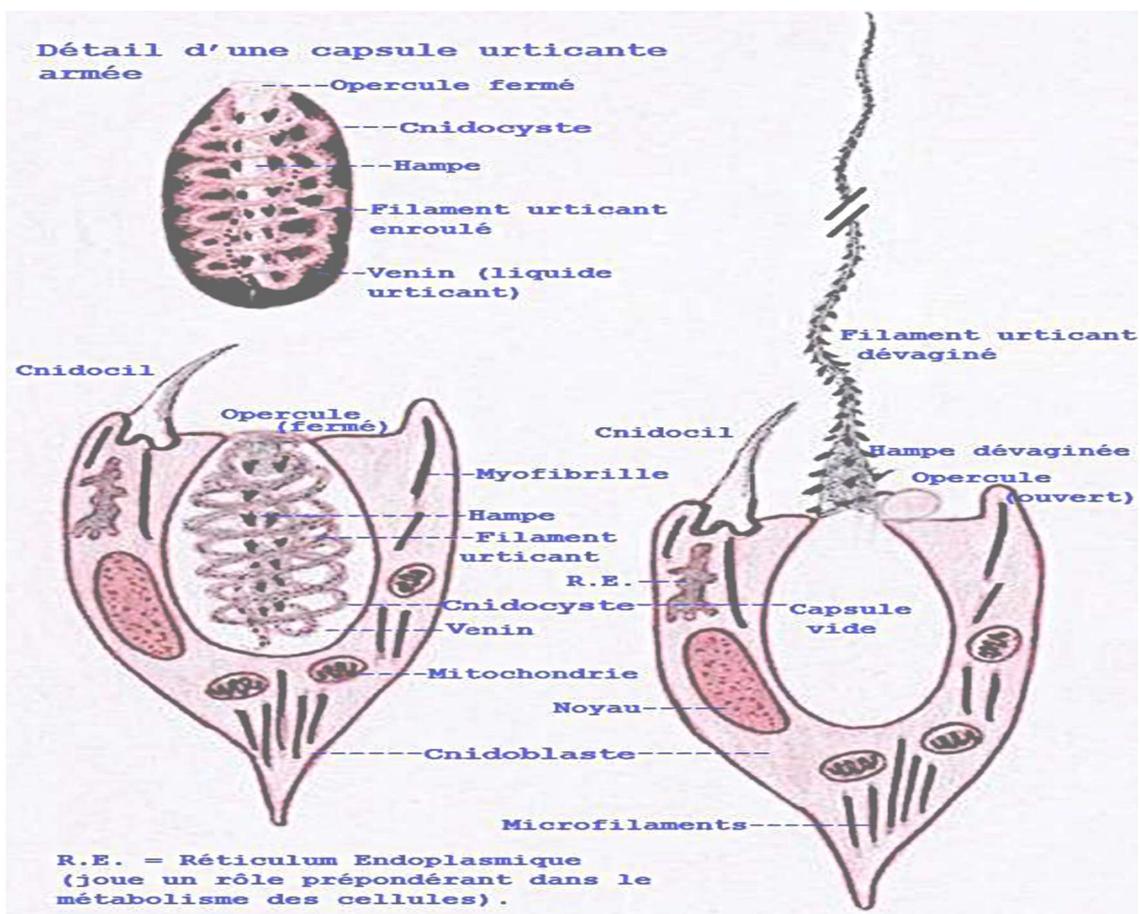


Figure 10 - Cnidoblaste au repos à gauche et dévaginé libérant le cnidocyste à droite

b. Les dispositifs de pénétration

Les dispositifs de pénétration se ramènent également à quelques modèles simples. Le dispositif vulnérant est toujours un dispositif acéré à son extrémité pour faciliter la pénétration. On distingue plusieurs types de dispositifs vulnérants.

- L'aiguille, modèle le plus simple, c'est-à-dire une partie effilée, le plus souvent lisse à l'ouverture subterminale. L'effilement permet à la fois une pénétration efficace et un retrait rapide, l'ouverture subterminale empêche le canal de se boucher. Ce dispositif est celui des crochets venimeux des serpents ou de l'aiguillon du scorpion [22]

- La pointe de harpon est un stylet perforant et barbulé s'enfonçant dans les tissus (« poils » urticants des chenilles et des araignées, dents des cônes).
- La scie, composée de deux stylets perforants (ou plus) munis également de barbules. La pénétration dans les tissus est obtenue par cisaillement grâce au mouvement alternatif des stylets comme l'aiguillon d'abeille (mais pas celui des guêpes, figure 11) ou les pièces buccales des punaises. Ces stylets peuvent parfois être maintenus par un guide (labium des punaises et des diptères nématocères). La pénétration des stylets vulnérants peut être assurée par projection : c'est encore le cas des dents de cônes mais aussi celui des cnidocytes de cnidaires ou des trichocystes des ciliés.
- Les organes vulnérants peuvent avoir la forme de mors articulés formant une pince ; en général, il s'agit d'une pince à deux mors, parfois à trois (pédicellaires des échinides) ou même quatre (mâchoires des annélides glycéridés). La pince est le plus souvent orientée dans un plan perpendiculaire à l'axe du corps ; c'est le cas des chélicères des araignées labidognathes, des forcipules de myriapodes. Mais parfois, l'orientation est parallèle à l'axe du corps (dents des serpents protérogyphes, chélicères des mygales). Chez les vertébrés, les mors sont constitués par les mâchoires garnies de dents.[23]



Figure 11 - Comparaison d'observations au microscope optique entre l'aiguillon de guêpe lisse à gauche et celui de l'abeille à droite[25]

La localisation et l'anatomie de l'appareil inoculateur sont en fait d'une grande diversité. La fréquence des dispositifs oraux peut s'expliquer par le rôle capital des venins dans la capture et l'immobilisation des proies, ces deux fonctions étant souvent accompagnées d'un début de véritable digestion des proies. Dans ce type d'appareil, la glande venimeuse dérive d'une glande annexe du tube digestif et l'appareil inoculateur est issu du système masticateur de l'animal compris dans son sens le plus large. Cet appareil inoculateur peut donc se présenter sous diverses formes crochets venimeux des serpents, harpon des cônes, pattes-mâchoires ou forcipules de scolopendres, chélicères des araignées, crochets chitineux buccaux des annélides.

D'autres structures venimeuses sont moins organisées comme la denture de certaines musaraignes (sorcinés) et des hélodermes (lézards venimeux américains représentés par le monstre de Gila et le lézard perlé), le bec de perroquet des pieuvres, ou moins nettement différenciées comme l'appareil buccal piqueur ou suceur des insectes à salive toxique (hémiptères, diptères). Enfin, dans les dispositifs oraux les plus simples, il peut arriver que la pénétration du venin consiste en une irrigation abondante de la plaie par la sécrétion venimeuse au cours, par exemple, d'une morsure prolongée aussi longtemps que possible. Tous les systèmes venimeux ne dérivent pas de l'appareil digestif. Ils peuvent être issus d'une formation cutanée ou tégumentaire (rayons épineux des nageoires de certains poissons...)[24]

III. Généralités sur les venins

1. Définition

On appelle venin toute substance produite par des animaux et destinée à tuer ou paralyser leurs proies. Les venins sont souvent des mélanges complexes de substances chimiques variées.

Ils proviendraient d'une spécialisation des sécrétions digestives, soit pancréatiques, soit salivaires, assurant à l'origine la digestion des tissus des proies. Plus ces sucs digestifs sont concentrés, plus le venin est puissant. Toutefois, la dangerosité de l'animal venimeux est également fonction de son agressivité et de la dose de venin injectée (quand il existe un système inoculateur tel que dard ou dent, ce qui n'est pas toujours le cas), de sorte que les espèces les plus venimeuses ne sont pas forcément les plus dangereuses

Pour mesurer la toxicité d'un venin on utilise un indicateur : la dose létale médiane (DL50). Elle correspond à la dose de venin qu'il est nécessaire d'injecter pour provoquer le décès de la moitié des animaux testés. L'indicateur mesure donc la masse du produit permettant de tuer 50 % des animaux. Ainsi, plus le chiffre donné par l'indicateur est petit, et plus le produit est dangereux. Elle se mesure en général en milligrammes de substance par kilogramme d'animal testé (mg/kg).

L'idée de dose létale médiane a été énoncée en 1927 par J.W. Trevan dans l'objectif de classer les substances chimiques en fonction de leur létalité.

La dose létale médiane est extrêmement difficile à déterminer car elle dépend de nombreux paramètres notamment :

- le type d'animal testé. Les résultats sont différents si on effectue les tests sur des souris, des rats, ou d'autres espèces ;
- le mode d'introduction dans l'organisme : ingestion, inhalation, etc.
- le sexe et les caractéristiques physiques de l'animal.

L'homme n'étant évidemment jamais l'objet des tests, les mesures de DL50 trouvées avec d'autres animaux ne sont pas applicables à l'homme. On peut toutefois en déduire une idée relative de la toxicité pour l'homme.[26]

2. Rôle écologique et biologique

Les avantages écologiques conférés par la possession d'un système de venin sont évidents. Les trois utilisations les plus courantes sont la prédation ou l'acquisition des ressources, la défense et la réduction des concurrences. [27]

a. Prédation

L'évolution des venins d'animaux est un exemple typique d'adaptation prédatrice. On distingue trois types d'action chez les venins.

- **L'immobilisation** : elle vise à influencer directement la mobilité et la coordination de la proie. Pour cette raison, de nombreux types de venins incluent des composants neurotoxiques qui perturbent le transfert d'informations dans les nerfs ou les muscles. Serpents, scorpions, araignées, centipèdes et escargots à cônes produisent tous des neurotoxines, certes différentes, mais qui agissent sur des éléments physiologiques clés de neurotransmission, tels que les canaux ioniques de la membrane cellulaire.
- **Empêcher la coagulation** : ainsi l'action du venin couplée au saignement de la morsure ou pique est rapidement fatal à la proie. C'est la stratégie utilisée par de nombreux vipérides serpents, les chauves-souris vampire et les sangsues par exemple. En

conséquence, leurs venins contiennent des hémotoxines agissant sur presque tous les éléments du sang et le système fibrinolytique.

- **Provoquer une réaction inflammatoire excessive et incontrôlée.** C'est la stratégie utilisée par certains animaux venimeux comme les tiques, les composants associés étant appelés "immunotoxines". Il est intéressant de noter ici que les sangsues, en plus d'anticoagulants, injectent également des immunotoxines afin de diminuer la douleur et l'inflammation pour que la proie ne les remarque pas.

b. La défense

Les venins jouent parfois un rôle défensif dans la nature, même si ce dernier reste minoritaire. Une large gamme de composants de venin pourraient être utilisés à des fins défensives, comme les toxines peptidiques, les alcaloïdes, les inhibiteurs de protéase qui empêchent la digestion. En effet se rendre « indigeste » pour le prédateur est un mécanisme de défense efficace. Fait intéressant, certains composés induisent des comportements spécifiques chez le prédateur. C'est notamment le cas des peptides présents dans le mucus de la peau des grenouilles *Xenopus* qui provoquent des bâillements incontrôlables permettant ainsi aux grenouilles de sortir de la gueule des serpents qui viennent de les engloutir.

Nous pouvons également citer le cas du poisson-pierre, qui inocule son venin par ses épines dorsales, et qui compte parmi les espèces marines les plus dangereuses au monde. Mais cette arme lui sert plus à se défendre qu'à chasser. En général, il s'enfouit dans le sable pour des périodes prolongées. Ses épines de couleur brunâtre se confondent avec le substrat marin. Ses glandes venimeuses ne sont activées que lorsqu'un nageur lui marche dessus. Le venin provoque rapidement une réaction très douloureuse mais rarement mortelle.[28]

c. Concurrence

Des concurrences entre venins ont été observées chez les fourmis. Par exemple la fourmi *Nylanderia fulva* applique sur son abdomen les sécrétions de sa glande exocrine pour détoxifier le venin de la fourmi de feu (*Solenopsis invicta*). Cette capacité à détoxifier le venin d'un concurrent majeur contribue probablement à sa capacité à envahir les territoires des populations de fourmis de feu.

Nous pouvons également citer les cas du venin du loris. Il s'agit du seul primate actuellement connu à produire du venin. Sa morsure ne suffit pas à tuer un homme, sauf si elle provoque un choc anaphylactique, mais le venin des loris peut causer la mort de petits mammifères. Des études de terrain et en laboratoire ont été menées pour tenter de comprendre la fonction et le rôle écologique de ce venin. Elles semblent suggérer que la fonction primaire du venin n'est pas de tuer des proies mais de se défendre contre des parasites ou des congénères. Il pourrait également servir à éloigner les prédateurs possédant un sens aigu de l'odorat. [27]

Le venin étant riche en protéines, le coût métabolique de sa fabrication est très élevé. On pense que c'est la raison pour laquelle, lorsque son utilisation devient non essentielle à la survie de l'animal, ce dernier perd rapidement (à l'échelle géologique) son caractère venimeux.

Ainsi, il a été rapporté qu'une délétion de dinucléotide dans le seul gène de la toxine exprimée chez les serpents de mer (*Aipysurus eydouxii*), donne une forme inactive de la toxine. Ces serpents, en changeant leur régime alimentaire (passant du poisson aux œufs de poisson), ont vu leur venin disparaître.

Nous pouvons également citer le cas des araignées orbweavers (Uloboridae) et certaines espèces de mésothélidés, seules espèces d'araignées non venimeuses, qui tuent leurs proies en les enveloppant avec leur soie.

3. Prélèvement

Le prélèvement du venin est une opération délicate qui n'est réalisable que pour un nombre restreint d'animaux (possible que pour les araignées, scorpions, les serpents et cônes et quelques amphibiens seulement).

De nombreuses protéines issues des venins restent encore inconnues en raison de leur présence en faible quantité. De plus, compte tenu de la nature du prélèvement, l'étude de la composition des venins s'avère fastidieuse. Bien souvent le venin est sécrété en faible quantité et pour obtenir un meilleur rendement de la traite de la glande à venin, on pratique souvent un choc électrique. Cependant, ce choc entraîne des lésions de la glande à venin et une libération d'enzymes absentes physiologiquement du venin. C'est pourquoi de nombreuses banques à venin, dans le but d'obtenir une sécrétion du venin d'une façon qui reproduit au mieux les phénomènes physiologiques, font mordre ou piquer l'animal dans une membrane tendue sur un récipient qui récupère le venin.

Souvent les venins sont stables, surtout s'ils sont conservés au frais et à l'abri de la lumière. A titre indicatif, les venins de serpents ou de scorpions sous forme lyophilisée gardent leur activité pendant 10 à 20 ans.[3]

4. Composition

Les venins sont constitués d'un arsenal chimique complexe qui regroupe des substances actives très hétérogènes puisque chaque venin est constitué de près de 1000 composants biologiquement actifs. Ces constituants, ainsi que leur taux varient considérablement d'une espèce à l'autre, ce qui explique l'extrême diversité des effets biologiques et pharmacologiques observés. Grâce aux avancées technologiques, l'analyse précise de ce mélange d'une extraordinaire biodiversité a pu être réalisée. Parmi tous les composants biologiques du venin, ce sont les peptides et protéines, majoritaires, qui présentent un plus grand intérêt pour la recherche. Ils ont donc été les plus étudiés d'un point de vue à la fois structural et fonctionnel. Connaître la composition des venins est une étape essentielle pour parvenir à un médicament. La caractérisation des composants des venins de serpents permet l'étude des processus physiopathologiques d'envenimation et une meilleure compréhension de leurs effets biologiques

a. Les composants organiques

Les venins sont des sécrétions biologiques dont le résidu sec contient 90% de protéines variées. Ces composants organiques sont responsables de l'effet toxique du venin.[29]

On peut diviser ces composants organiques en 3 groupes :

Les enzymes, les toxines et les autres molécules organiques biologiquement actives mais atoxiques.

i. Les enzymes

Les enzymes sont des composants classiques des venins. Elles ont un poids moléculaire élevé (entre 50 et 130 kDa). Leurs propriétés catalytiques qui les distinguent des toxines ont deux conséquences majeures. D'une part, le produit de dégradation dont dépend le plus souvent la toxicité n'a, en principe, aucune activité immunogène au niveau de l'organisme receveur. Il ne permet donc pas la synthèse d'anticorps spécifiques. D'autre part, les effets toxicologiques dépendent plus du temps au cours duquel s'effectue la réaction enzymatique que de la

quantité initiale d'enzymes. En effet, celles-ci favorisent une transformation biologique sans être elles-mêmes modifiées, ce qui leur permet de participer à une nouvelle réaction tant qu'elles sont présentes dans l'organisme. Cette amplification est caractéristique de l'action enzymatique, dont les effets toxiques sont donc essentiellement chronodépendants.

Les **hyaluronidases**, considérées comme un facteur de diffusion tissulaire et donc comme un facteur de potentialisation des autres composants actifs, sont constamment retrouvées dans les venins. En augmentant la perméabilité des tissus, le venin peut se propager plus rapidement. Cette enzyme hydrolyse l'acide hyaluronique ou le sulfate de chondroïtine, qui sont des mucopolysaccharides responsables de la cohésion du tissu conjonctif.

De plus, les venins oraux sont habituellement riches en protéines hydrolytiques. En effet ces enzymes jouent un rôle dans la digestion ou prédigestion des proies.

C'est le cas notamment des **phospholipases** qui ont pour rôle d'hydrolyser les phospholipides libres ou membranaires en acides gras et des **protéases** qui interviennent aussi bien sur les destructions tissulaires observées au cours de nécroses que lors de certains phénomènes pharmaco-toxiques comme les troubles de l'hémostase.

Les phospholipases sont présentes dans la plupart des venins de serpents. Ce sont des enzymes lipolytiques qui hydrolysent, le plus souvent en présence de calcium, les glycérophospholipides (libres ou membranaires) en acides gras et lysophospholipides.

Les lysophospholipides produits lors de l'hydrolyse sont tensioactifs et responsables de destruction cellulaire, comme l'hémolyse. Ce qui a pour conséquence une réaction inflammatoire et douloureuse. On distingue plusieurs types de phospholipases (PLA1, A2, C ou D) en fonction du site d'hydrolyse de la molécule.

Les différents sites d'action des phospholipases sont représentés figure 12.

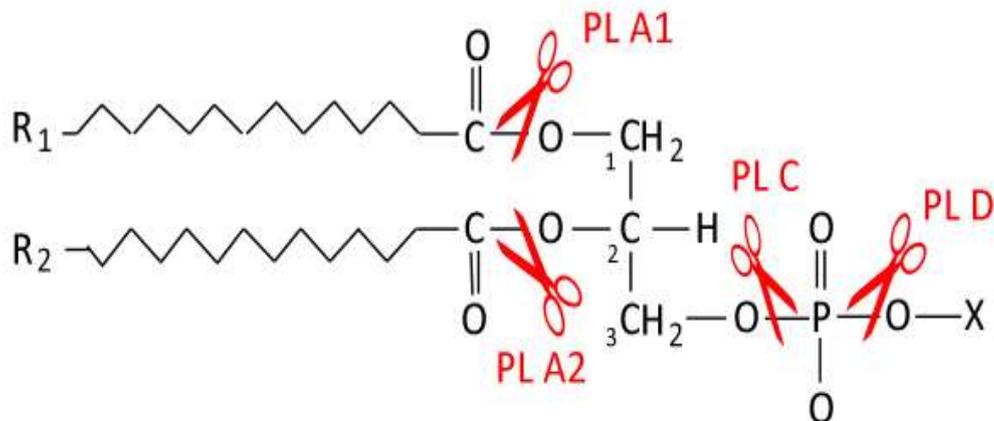


Figure 12 - Sites d'action des phospholipases

De nombreux venins contiennent diverses **phosphoestérases**. Les endonucléases hydrolysent les acides nucléiques (ADN et ARN) au niveau des liaisons entre les paires de bases. Les exonucléases attaquent la base située à l'extrémité de la chaîne nucléique. Elles agissent à pH alcalin voisin de 9 ou 10. Les phosphodiésterases coupent la liaison séparant l'oxygène placé en position 3' du ribose ou du désoxyribose pour séparer ces derniers du phosphore. La 5'nucléotidase effectue une section similaire mais au niveau de la liaison 5' entre le ribose ou le désoxyribose et le phosphore.

On retrouve également dans les venins une **L-amino-acide-oxydase (LAAO)**. Cette enzyme provoque la désamination puis l'oxydation des acides aminés qui sont transformés en acide

alfa cétonique. Les acides aminés en conformation L sont donc transformés dans leur forme alfa cétonique. Son poids moléculaire est compris entre 85 et 153 kDa. Cette enzyme est liée de façon covalente à un cofacteur d'oxydoréduction qui est la flavine adénine dinucléotide (FAD) dérivant de la riboflavine (vitamine B12). C'est ce groupement prosthétique flavine-adénine-dinucléotide qui donne sa couleur jaune au venin.

La traduction clinique et toxicologique est négligeable, elle représente moins de 1% de la toxicité totale du venin, ce qui s'explique par la faible concentration de cette enzyme.

Certaines enzymes sont spécifiques à une espèce, c'est par exemple le cas des **métalloprotéases** ophidiennes, également appelées hémorragines ou de l'**acétylcholinestérase** uniquement présente chez les Elapidae.[30] Ces dernières sont capables d'hydrolyser l'acétylcholine, principal médiateur chimique de l'influx nerveux chez les vertébrés, selon le schéma réactionnel présenté figure 13.[31] Cette enzyme d'un poids moléculaire de 126 kDa est constituée de deux monomères de 63kDa et comporte un pont dissulfure. Elle est active en milieu basique à pH compris entre 8 et 8,5. Elle joue un rôle essentiel au niveau de la synapse en favorisant le passage de l'influx nerveux jusqu'à la membrane postsynaptique. Elle contribue à l'action neurotoxique complexe des venins d'Elapidae.

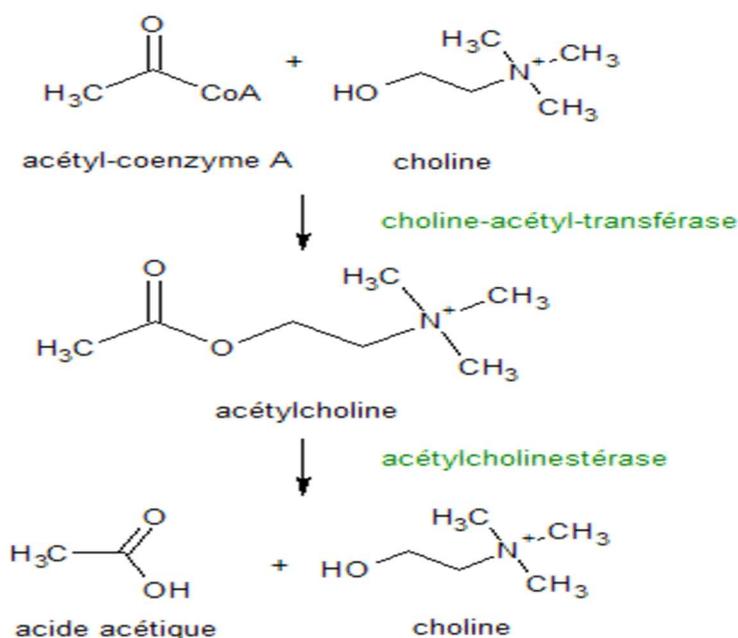


Figure 13 - Hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase

Parfois, les enzymes paraissent quasiment absents, comme dans les venins de scorpions buthidés où l'absence de réaction locale après une piqûre chez l'homme s'expliquerait par la pauvreté en enzyme. [3]

ii. Les toxines

Elles sont de poids moléculaires relativement faible (inférieur à 30kDa).

Les toxines représentent une classe de composés très répandue puisqu'on les trouve chez les animaux et chez les végétaux, mais également chez les bactéries et les microbes.

Il convient de distinguer les poisons pour lesquels la toxicité résulte d'une ingestion passive des toxines qui sont injectées activement dans l'organisme des proies.

Les poisons sont généralement des composés non peptidiques fabriqués par différents organismes dont des algues microscopiques, les dinoflagellés. A titre d'exemple, citons la saxitoxine responsable du syndrome paralytique qui apparaît chez les consommateurs de coquillages dans lesquelles cette toxine s'accumule.

Il a également été montré que certains poissons (comme le Fugu) et certains crabes sont capables d'accumuler la tétrodotoxine, fabriquée par une bactérie provenant d'une algue. Certaines grenouilles accumulent quant à elles différents alcaloïdes comme l'épibatidine à partir de leur régime alimentaire. Plusieurs de ces molécules se sont révélées très intéressantes comme outils pharmacologiques et leur étude a permis de mettre en évidence leur grand potentiel thérapeutique. L'épibatidine et ses dérivés ont ainsi démontré une forte action analgésique due probablement à leur activité sur les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine ce qui a pour conséquence d'intensifier la libération de noradrénaline au niveau de la corde spinale de la moelle épinière.

En revanche, les toxines peptidiques sont généralement trouvées dans les venins animaux et sont liées à un appareil venimeux dont le rôle consiste à injecter le venin dans l'organisme des proies généralement par morsure, piqûre ou griffures.

Les venins animaux représentent une source très riche de composés biologiquement actifs dont la plus grande partie reste encore à découvrir. Le nombre d'espèces possédant un venin ainsi que leur complexité en termes de contenu peptidique et protéique permet d'évaluer que seulement environ 1% de ces composés bioactifs ont d'ores et déjà été étudiés et caractérisés. Les intérêts majeurs des études menées sur les peptides de venins résident en leur utilisation en recherche biomédicale (fondamentale et diagnostique) et dans le développement de nouveaux médicaments.

Les toxines peuvent être divisées en 2 groupes en fonction de la nature de la cible sur laquelle elles agissent.

- Les **neurotoxines**. Elles agissent en perturbant la transmission de l'influx nerveux au niveau des membranes plasmiques des cellules excitables et plus spécifiquement en altérant le fonctionnement de la synapse neuronale, selon un mode d'action variable d'une espèce à l'autre. Ces neurotoxines constituent une véritable famille de molécules polymorphes que l'on retrouve dans le venin de cône, de serpents, de scorpions et d'araignée. On distingue les neurotoxines présynaptiques (agissant en amont de la synapse) et les neurotoxines postsynaptiques (agissant en aval de la synapse). Dans tous les cas, les neurotoxines induisent une paralysie flasque et facilitent ainsi la capture de la proie.
- Les **toxines membranaires**. Elles ont une action cytolytique entraînant des nécroses cutanées ou musculaires. Elles sont présentes dans le venin de quelques serpents et araignées. Elles prennent la dénomination des tissus sur lesquels elles agissent. Nous pouvons par exemple citer les myotoxines des Elapidae qui détruisent les muscles squelettiques de la proie ou les cardiotoxines des najas qui ont pour cible des cellules cardiaques.

On rencontre aussi de petites molécules peptidiques comptant moins de 30 résidus d'acides aminés aux effets variés : mellitine hémolytante, apamine anticonvulsivante des venins d'abeille, neurotoxine curarisante des venins de cônes, sarafotoxines des venins de serpents aux propriétés vasoconstrictrices.

iii. Les autres composants

Il existe des protéines structurellement proches des toxines et qui, bien qu'atoxiques pour l'organisme, demeurent biologiquement actives.

Des études récentes ont montré qu'il existe dans de nombreux venin des composants qui possèdent une forte activité antimicrobienne. Les **défensines** et les **cathélicidines** sont les deux principales familles de peptides antimicrobiens, qui présentent de puissants agents microbicides (propriétés contre les bactéries, les champignons et certains virus). Dans la prédation, de nombreux microbes existent dans les proies. Il est raisonnable de supposer que l'existence d'agents antimicrobiens dans le venin puisse fonctionner pour empêcher de potentielles infections causées par la prédation. [27]

D'autres protéines exercent des effets physiologiques originaux. C'est notamment le cas du **NGF** (Nerve Growth Factor) présent chez le serpent *Naja* qui est un facteur de croissance neuronal. [32] C'est une protéine de 116 acides aminés pelotonnée grâce à 3 ponts dissulfures. Il se présente fréquemment sous forme dimérique. Il est dépourvu d'activité enzymatique et sa toxicité est nulle. Il induit la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques.

Parmi les composants non protéiques, les **amines biogènes** sont souvent présentes dans les venins : la douleur liée à la pénétration de beaucoup de venins est volontiers attribuée à la sérotonine, aux catécholamines ou à l'histamine.

On peut également trouver des **alcaloïdes** dont certains sont très puissants ; Nous pouvons citer l'exemple de la glomérine chez les myriapodes diplopodes.[3]

b. Les composants inorganiques

On trouve également dans les venins des ions en quantités variables tels que le Zinc, le Calcium, le magnésium, le cuivre, le fer, le sodium, le potassium, le manganèse, le soufre, le phosphore ou le chlore.

IV. Toxicité générale des venins :

Les venins sont, comme nous l'avons vu plus haut, constitués d'un extraordinaire cocktail de molécules qui affectent l'organisme de leurs proies de façon très variée. Il est cependant possible de classer les venins en quatre catégories principales :

- hématoxiques : action sur l'hémostase ;
- neurotoxique : action sur le système nerveux ;
- immunotoxique : action sur les cellules et sur le processus inflammatoire ;
- cardiotoxique : action sur le système cardiovasculaire.

1. Action sur l'hémostase

Les espèces responsables de troubles de l'hémostase sont essentiellement des Vipéridés, des Crotalidés, certaines espèces d'Élapidés australiens mais aussi quelques Colubridés.

Quel que soit le mode d'action des constituants des venins, le résultat global est un syndrome hémorragique apparaissant de manière brutale ou progressive et pouvant être fatal. [33]

a. Rappel de l'hémostase

L'hémostase est un mécanisme physiologique qui joue un rôle important dans la prévention d'hémorragie lors d'une lésion vasculaire. Elle comprend différentes étapes.

Le temps vasculaire au cours duquel se produit une vasoconstriction réflexe. Cette vasoconstriction dure 15 à 60 secondes et a pour effet de ralentir la circulation sanguine au niveau du vaisseau déchiré et de permettre aux réactions suivantes d'être pleinement efficaces notamment en rendant la paroi vasculaire accessible aux facteurs plasmatiques. Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus.

Vient ensuite **le temps plaquettaire**. Les plaquettes vont alors adhérer au facteur de von Willebrand de l'endothélium grâce à leur récepteur glycoprotéique plaquettaire GPIIb. La glycoprotéine IIb (GPIIb), impliquée dans l'adhésion plaquettaire, est le principal récepteur du facteur Willebrand. Il s'agit d'une glycoprotéine riche en leucine qui ne nécessite pas d'activation. Le facteur de von Willebrand est le principal cofacteur de l'adhésion plaquettaire. Il s'agit d'une glycoprotéine multimérique de poids moléculaire à la fois élevé et variable. Il est sécrété à trois endroits différents :

- dans le plasma, où sa concentration est de 10 mg/l, par la cellule endothéliale ;
- sur l'intima, par la cellule endothéliale immédiatement sur jacente à celle-ci ;
- à l'interface entre la plaquette et les fibres conjonctives, par la plaquette après l'adhésion primaire.

Ce phénomène est très rapide et provoque l'activation des plaquettes. Les plaquettes activées changent de forme (discoïdes à l'état de repos les plaquettes activées deviennent sphérique) et émettent des pseudopodes. C'est l'enchevêtrement de leurs pseudopodes qui permet une meilleure agrégation et la formation du clou plaquettaire. Ces plaquettes activées vont alors libérer des substances ayant une action aggrégante par exocytose. En effet, la réorganisation des microtubules et des filaments intraplaquettaires induit la migration des granules qui se rassemblent dans la partie centrale du cytoplasme. Les granules fusionnent alors avec le système canaliculaire et libèrent leur contenu dans le plasma. Il y aura donc libération :

- d'ADP, de fibrinogène, de sérotonine proagrégantes ;
- de facteur V, facteur de von Willebrand, fibrinogène procoagulants ;
- de sérotonine, NO, thromboxane A2 vasomotrices.

Ces éléments vont provoquer l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène (contenant une séquence d'acides aminés RGD), en présence de calcium, qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire la GPIIb/IIIa. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire ou clou hémostatique ou encore thrombus blanc.

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire car les plaquettes se désagrègent après quelques heures seulement par autolyse ou disparaissent par phagocytose. Le clou plaquettaire doit être consolidé par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. **L'hémostase secondaire** se met en place. Il s'agit du **processus de coagulation** du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques. La cascade de coagulation est constituée de deux voies qui mènent à la formation de fibrine. Ces deux voies sont la voie extrinsèque (dépendante du facteur tissulaire, aussi appelé facteur 3 plaquettaire) et la voie intrinsèque. Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro-activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire.

Vient ensuite **le temps de la fibrinolyse** : Le caillot attire et stimule la croissance de fibroblastes et de cellules de muscle lisse au sein de la paroi vasculaire, et entame le processus de réparation qui résultera finalement en la dissolution du caillot. L'ensemble de ces étapes est résumé figure 14 puis schématisé figures 15 et 16. La figure 17 liste quant à elle les différents facteurs de la coagulation.[34]

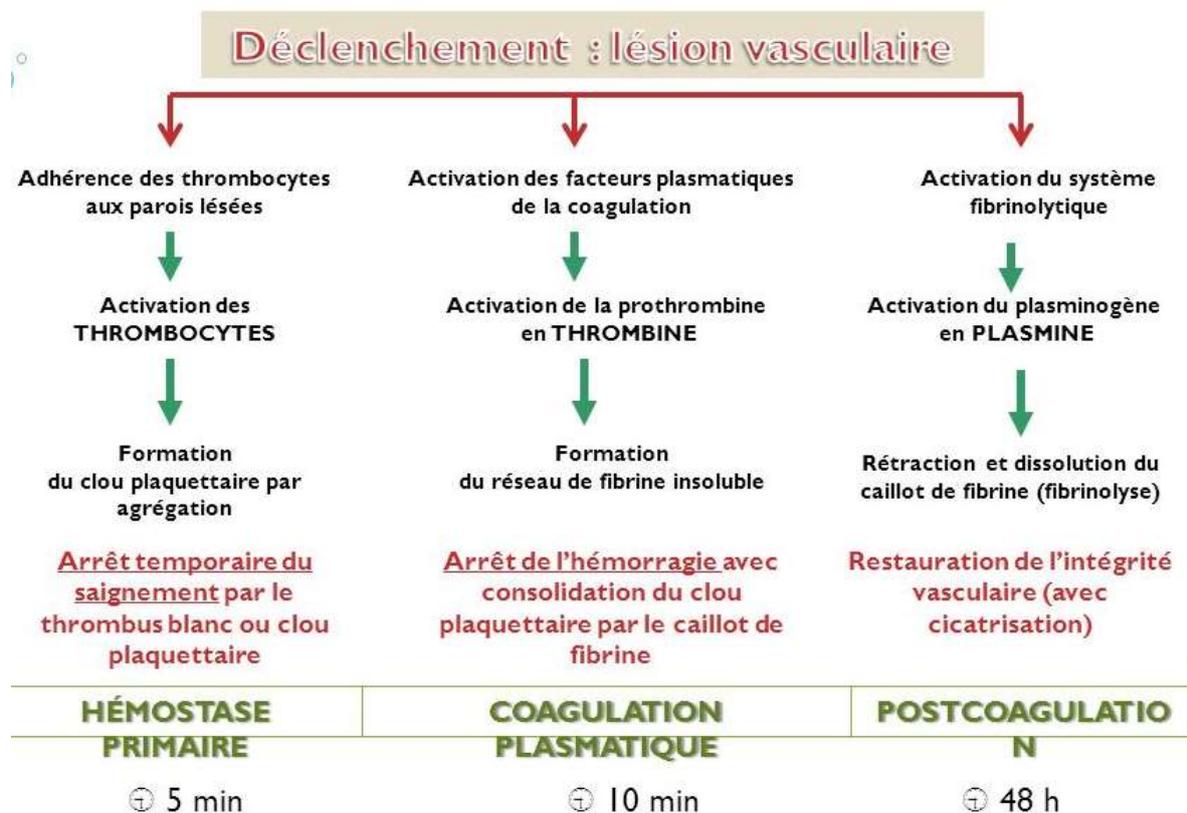


Figure 14 - Processus de coagulation[35]

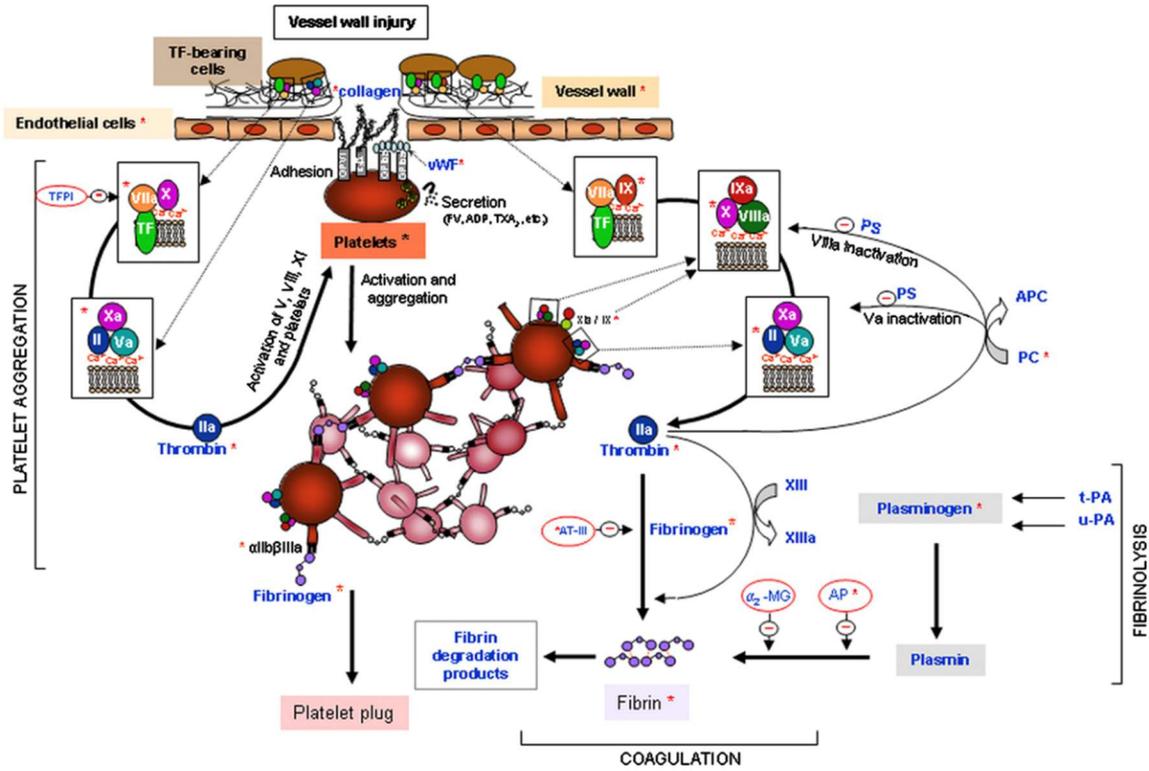


Figure 15 - Processus de coagulation [36]

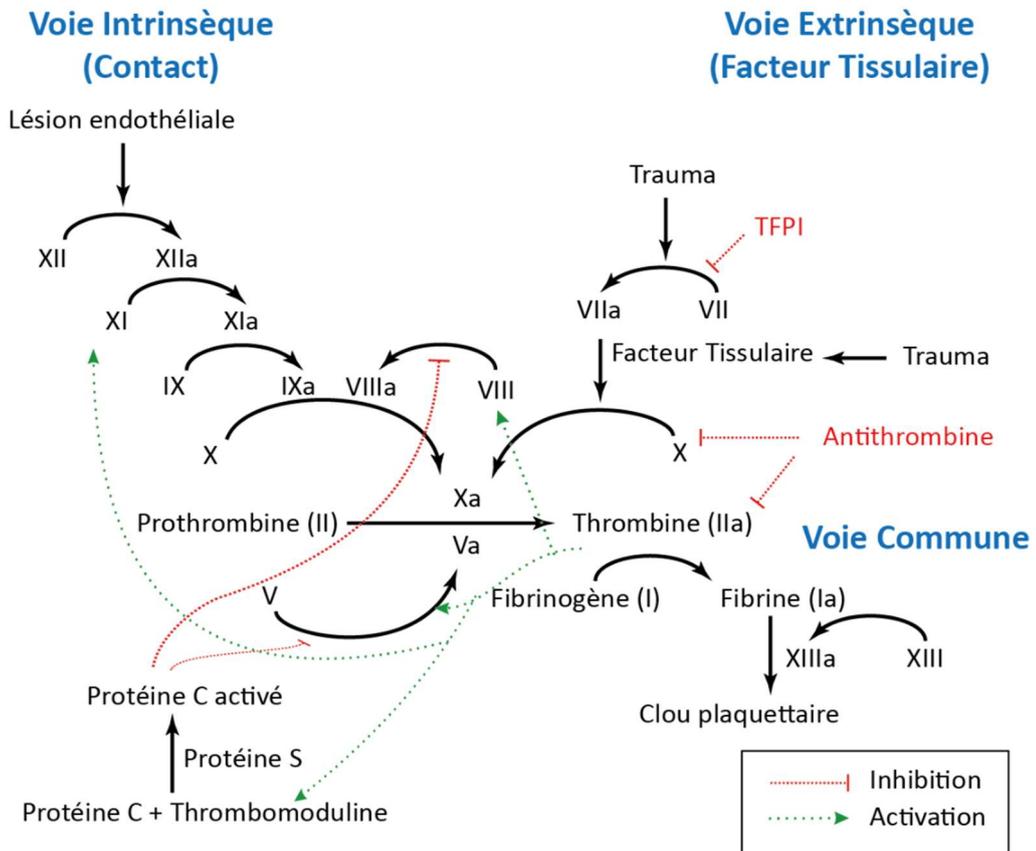


Figure 16 - Cascade de coagulation [37]

Facteurs (numéro)	Lieu de synthèse	Rôle Vitamine K
I : Fibrinogène	foie essentiellement	-
II : Prothrombine	foie	+
III : Facteur 3 plaquettaire	phospholipide	
IV : Calcium		
V : Proaccélélerine	foie	-
VI		
VII : Proconvertine	foie	+
VIII : Antihémophilique A		
IX : Antihémophilique B	foie	-
X : Stuart	foie	+
XI : Rosenthal	foie	+
XII : Hageman	foie	-
XIII : stabilisant la fibrine	foie	-
PK : Prékallikréine/Fletcher	foie	-

Figure 17 - Les facteurs de coagulation

b. Action vasculaire des venins

L'endothélium vasculaire est la cible des métalloprotéases à zinc appelées hémorragines des venins. Ces enzymes, que l'on trouve dans le venin de Vipéridés, de certains Elapidés Australiens ou de colubridés, détruisent les membranes basales de l'endothélium vasculaire ce qui provoque des troubles de la perméabilité vasculaire. Les hémorragines sont également responsables d'une inhibition plaquettaire, de la dégradation de facteurs de la coagulation et d'une production de tumor necrosis factor (TNF- α).

c. Action plaquettaire des venins

Les venins peuvent inhiber ou favoriser l'agrégation plaquettaire. Dans tous les cas la résultante sera toujours un syndrome hémorragique car on retrouvera une anomalie qualitative ou quantitative des plaquettes.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire peut être due à diverses protéines.

- Les désintégrines, qui inhibent le récepteur GP IIb/IIIa. Elles inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant les intégrines des classes $\beta 1$ et $\beta 3$, protéines de liaison au sous endothélium. C'est une séquence tripeptidique des désintégrines, dite RGD (Arg-Gly-Asp) qui bloque l'interaction entre fibrinogène et la séquence RGDS (Aeg-Gly-Asp-Ser) du récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa.
- Les Phospholipases 2 (PLA2) qui altèrent la morphologie des plaquettes et hydrolysent les phospholipides membranaires libérant ainsi l'acide arachidonique inducteur de l'agrégation plaquettaire.
- Les lectines de type C (et les protéines assimilées), qui constituent une superfamille de protéines qui comportent un ou plusieurs domaines CRD (carbohydrate recognition domain). Ces lectines inhibent la formation du clou plaquettaire en bloquant également les intégrines responsables des interactions plaquettes-fibrinogène.

L'échicétine d'*E. carinatus* est une lectine qui bloque la liaison vWF-GP1b. La lébécétine de *Macrovipera lebetina*, protéine proche des lectines de type C, inhibe également l'agrégation plaquettaire. La botrocétine, isolée des venins de différents *Bothrops*, induit l'agglutination plaquettaire en se liant au facteur vWF et au complexe GPIb-IX.

Une inhibition de l'agrégation plaquettaire entraîne un risque hémorragique par diminution de l'activité des plaquettes.[38] L'activation de l'agrégation plaquettaire quant à elle, par exemple due aux PLA2, entraîne un risque hémorragique par thrombopénie. Les deux activités peuvent coexister dans un même venin ; c'est le cas chez *Echis carinatus*, où l'échistatine inhibe l'agrégation plaquettaire tandis que l'écarine est un agoniste plaquettaire. La résultante de l'activation et de l'inhibition est un risque hémorragique. [33]

d. Action sur la coagulation des venins

Les venins peuvent présenter une activité pro-coagulante ou anticoagulante.

- **Action anticoagulante.** Les venins peuvent contenir des inhibiteurs du facteur X et du facteur IX. Ces hétérodimères « lectine de type C-like » se lient avec le facteur correspondant à l'état inactif et empêchent, par compétition, son association avec le complexe d'activation. En inhibant celui-ci, on inhibe la formation de la thrombine et de ce fait celle de la fibrine. Les venins de serpents (notamment les Vipéridés) peuvent contenir également des activateurs de la protéine C (qui est une protéine plasmatique inhibant la coagulation). La protéine C, qui hydrolyse les facteurs VIII et V activés, est active quinze fois plus rapidement qu'avec la thrombine, par le Venzyme (Protac), extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*.
- **Action pro-coagulante.** Elle résulte de l'action de protéases présentes dans les venins. Chaque protéase pro-coagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place : c'est le principe de substitution. Lorsque le processus de coagulation est activé, il persiste jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation (consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie.[38]

2. Action sur le système nerveux

De nombreux animaux possèdent un venin capable d'immobiliser rapidement une proie par le biais de substances qui bloquent l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, à très faible dose et avec une forte spécificité. Ces substances appelées neurotoxines agissent toujours au niveau périphérique car elles sont incapables de traverser la barrière hématoencéphalique.

Les venins neurotoxiques peuvent agir :

- avant la synapse, au niveau de l'axone ;
- après celui-ci, directement sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire ;
- spécifiquement sur le neuromédiateur.

a. Rappel sur la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire

La transmission neuromusculaire est un ensemble de phénomènes permettant la libération d'un neurotransmetteur l'acétylcholine (ACh) synthétisé grâce à la choline acétyltransférase, et hydrolysé par l'acétylcholinestérase et conduisant à la contraction musculaire.

Une cellule nerveuse répond à un stimulus donné par une modification des propriétés de sa membrane cellulaire, aboutissant à la genèse d'un potentiel d'action (PA). Ce signal électrique est transmis de proche en proche le long de l'axone jusqu'à la jonction synaptique, où il entraîne l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants avec entrée massive de calcium dans la terminaison présynaptique.

Puisque les deux membranes vésiculaires (contenant l'acétylcholine) et présynaptique sont chargées négativement, leur répulsion ne peut qu'être surmontée par des mécanismes à médiation protéique comme schématisé figure 18. Les protéines présynaptiques facilitant l'amorçage et la fusion des membranes sont appelées SNARE protéines. Au départ, une protéine SNARE se trouve sur la membrane vésiculaire (synaptobrevine également connu sous le nom de VAMP)

Tandis que deux autres SNARE protéines : syntaxine et SNAP-25, résident dans la membrane présynaptique.

Les trois protéines SNARE subissent une série d'événements qui leur permettent d'entrer en contact étroit entre les membranes. En réponse à l'entrée de Ca^{2+} dans le bouton présynaptique, les protéines SNARE vont s'enrouler facilitant l'interaction membranaire et fusion conduisant à la libération de neurotransmetteur intra-vésiculaire dans l'espace extracellulaire. Après l'exocytose de l'acétylcholine, les protéines SNARE sont déroulées par l'enzyme NSF et la vésicule est récupérée par endocytose pour qu'elle puisse se remplir avec une nouvelle charge de neurotransmetteur. [39]

L'acétylcholine ainsi libéré par exocytose dans la fente synaptique se fixe alors sur son récepteur nicotinique postsynaptique entraînant l'ouverture du récepteur canal (récepteur ionotrope) perméable aux ions Na^+ . Le flux de Na^+ vers l'intérieur (25 000 ions par msec) réduit le potentiel membranaire provoquant ainsi le début du potentiel post-synaptique. L'ensemble de ces étapes est résumé figure 19.

Lorsque la dépolarisation de la plaque motrice est suffisamment importante, c'est-à-dire que le potentiel de plaque dépasse un seuil critique, les canaux sodiques dépendants du voltage situés sur la membrane postsynaptique laissent entrer massivement des ions sodium et induisent un potentiel post synaptique (PPS) musculaire, qui se propage à l'ensemble du sarcolemme déclenchant ainsi la contraction musculaire. Le neurotransmetteur est ensuite inactivé ce qui limite l'existence du PPS. En effet, l'acétylcholine est hydrolysé en choline et acétate par une enzyme : l'acétylcholinestérase (AChE).[40]

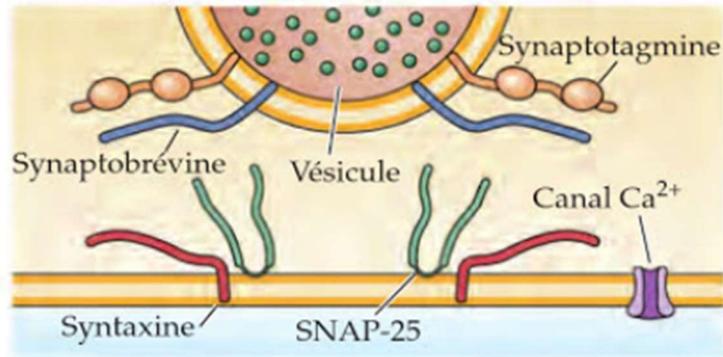
L'AChE est une glycoprotéine qui existe sous plusieurs formes. En raison de la diversité de la structure chimique, certaines formes d'AChE sont hydrophobes, alors que d'autres sont hydrophiles. Les espèces hydrophiles travaillent généralement au sein de la cellule pour décomposer les concentrations excessives d'ACh intracellulaire.

Les espèces d'acétylcholinestérase liées aux lipides sont intégrées à la membrane post-synaptique et placées stratégiquement à proximité des molécules du récepteur post-synaptique afin d'assurer une inactivation rapide de l'ACh. [41][42]

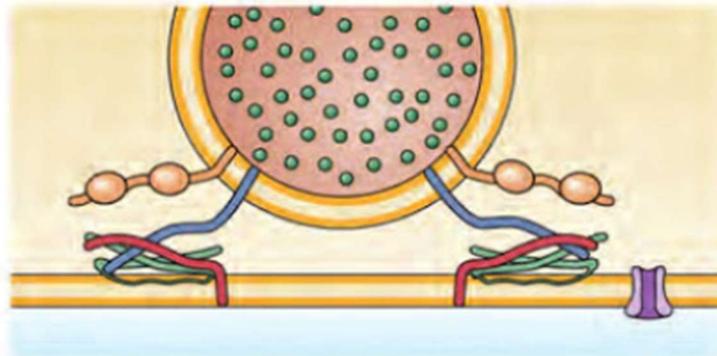
Dans le système nerveux central, l'acétylcholinestérase (AChE) est ainsi présente sous une forme tétramère qui est ancrée aux membranes via une ancre membranaire riche en proline. [43]

Les produits d'hydrolyse sont recapturés par la fente présynaptique et serviront à la resynthèse de l'actéylcholine.

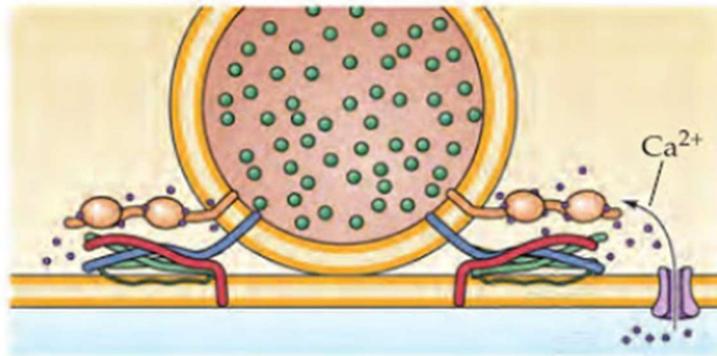
3) (1) Arrimage de la vésicule



(2) Formation de complexes SNARE qui rapprochent les membranes l'une de l'autre



(3) Entrée de Ca^{2+} qui se lie à la synaptotagmine



(4) Catalyse de la fusion des membranes par la synaptotagmine liée au Ca^{2+}

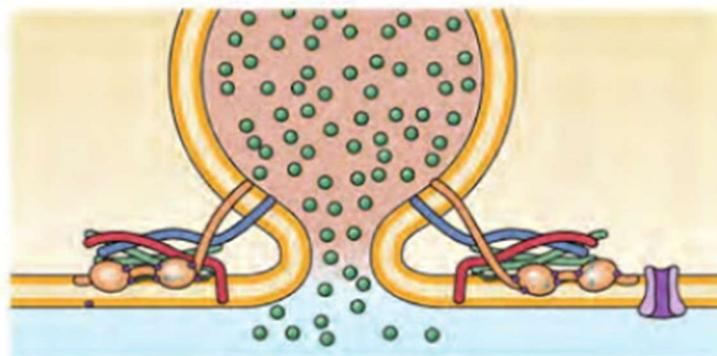


Figure 18 – Amorçage puis fusion des membranes vésiculaire et présynaptique

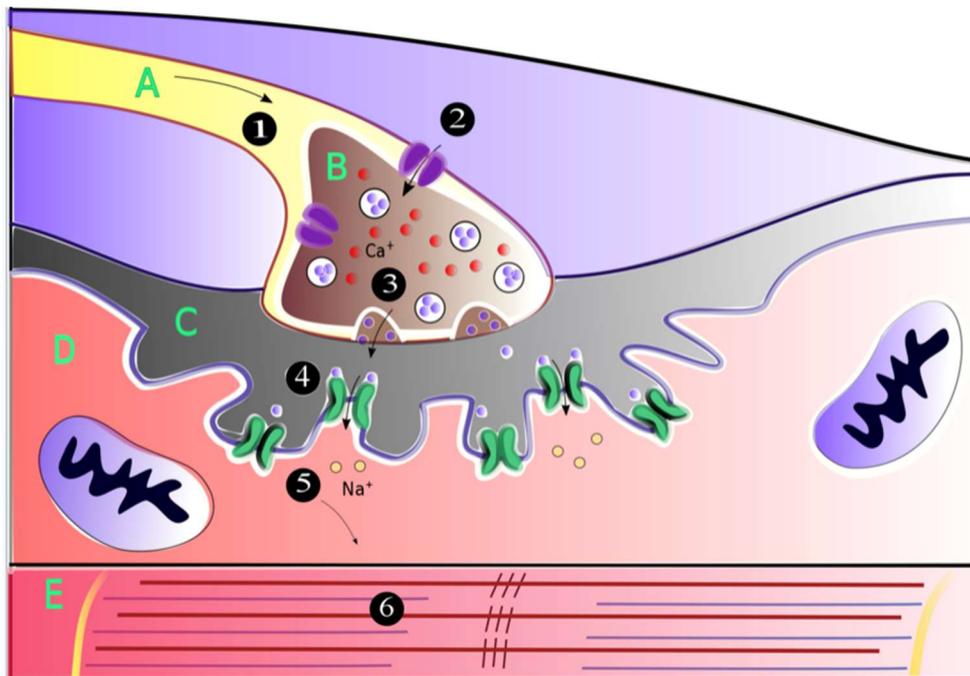


Illustration du processus de contraction musculaire.

En 1, un potentiel d'action parcourt l'axone du motoneurone.

En 2, ce potentiel d'action entraîne naturellement l'ouverture de canaux ioniques au calcium dépendants du voltage.

Cette ouverture fait augmenter le taux de calcium dans la cellule, ce qui entraîne la fusion des vésicules synaptiques à la membrane, en 3.

L'acétylcholine libérée dans le processus précédent est alors libérée dans la fente synaptique et la parcourt jusqu'aux récepteurs de l'acétylcholine de la plaque motrice. Elle s'y lie, en 4.

Cela entraîne en 5, l'ouverture de canaux ioniques au sodium et au potassium qui entraînent l'apparition d'un potentiel d'action sur la membrane du muscle, potentiel d'action qui entraîne naturellement la contraction musculaire.

Figure 19 – Transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire [44]

b. Blocage de l'influx nerveux

Les neurotoxines interviennent à différents niveaux de la conduction nerveuse. Elles vont bloquer ou stimuler la transmission neuromusculaire. On distingue ainsi les neurotoxines pré et post synaptiques.

i. Action des neurotoxines pré-synaptiques dites paralysantes

Celles-ci, également appelées neurotoxines β , agissent en bloquant la libération d'acétylcholine. Ce blocage est progressif et s'effectue en trois temps :

- un premier temps au cours duquel on observe une diminution de la libération de neurotransmetteur ;
- un second temps où l'on observe une augmentation transitoire de ce même neurotransmetteur ;
- et enfin, un blocage complet et irréversible de la libération de ce dernier.

Composées d'une, deux ou quatre sous-unités, selon leur origine spécifique, toutes ces neurotoxines ont en commun une fonction phospholipasique indispensable à leur activité toxique. En effet, ces neurotoxines constituent un modèle de transformation d'enzymes dont la fonction primaire est de dégrader les phospholipides vers la reconnaissance de cibles sur les membranes présynaptiques. Selon les toxines considérées, le mode d'action sur la membrane et sur le récepteur sur lequel elles se lient semble variable.

- Les neurotoxines **β monocaténares** sont constituées par la seule sous-unité phospholipasique. Certaines présentent une séquence en acides aminés voisine de celle des phospholipases A2 rencontrées dans le pancréas de mammifère. Elles sont représentées par la **notexine** isolée de *Notechis scutatus* (Elapidae australien) ainsi que de toxines extraites de plusieurs venins d'Elapidae australiens (*Oxyuranus scutellatus* et *Pseudechis porphyriacus* notamment).
Les autres sont constituées d'une chaîne polypeptidique de même taille, mais dont la séquence en acides aminés diffère de celle de la phospholipase pancréatique. Ces toxines sont extraites essentiellement de venins de Viperidae : *Gloydius blomhoffi*, *Bitis caudalis*, *Vipera ammodytes* et *Daboia russelii siamensis*.
- La **β bungarotoxine**, provenant du venin de *Bungarus multicinctus*, est formée de deux polypeptides différents reliés par un pont dissulfure. L'une des sous-unités porte la fonction phospholipasique ; sa séquence en acides aminés est similaire à celle de la phospholipase pancréatique et son poids moléculaire est de 13 kDa. La seconde sous-unité, dont le poids moléculaire est de 7 kDa, est homologue de la dendrotoxine présente dans le venin de mamba.
La β bungarotoxine agit sur le canal potassium voltage-dépendant . [15]
- Les autres neurotoxines β connues résultent également d'une association de sous-unités composées de polypeptides. Ces polypeptides sont identiques ou distincts, mais leur liaison n'est pas covalente et aucune des sous-unités n'est homologue aux dendrotoxines. L'un des polypeptides correspond au polypeptide élémentaire et porte la fonction phospholipasique. Une dizaine de toxines sont décrites appartenant aussi bien aux Elapidae qu'aux Viperidae.
 - La **céroléotoxine** extraite de *Bungarus fasciatus* est composée de deux polypeptides identiques.
 - La **crotoxine**, isolée du venin de *Crotalus durissus terrificus*, est composée de deux sous-unités de structure moléculaire différente, une seule possédant la fonction phospholipase. La seconde sous-unité, de taille plus réduite et dépourvue d'activité toxique, associe trois peptides qui se séparent de la sous-unité principale lorsque celle-ci se lie à son récepteur membranaire.
 - La **taipoxine** isolée du venin d'*Oxyuranus scutellatus*.
 - La **textilotoxine**, isolée du venin de *Pseudonaja textilis*.

À la dose létale, les toxines β provoquent une paralysie musculaire par arrêt de la transmission de l'influx nerveux. Comme pour les neurotoxines curarisantes, ou toxines α , la mort survient par paralysie des muscles respiratoires.

La première phase, indépendante de l'activité phospholipasique de la toxine β , serait due à l'action directe de la toxine sur le récepteur membranaire. La deuxième phase est également indépendante de l'activité phospholipasique de la toxine β et correspondrait à une repolarisation partielle de la membrane qui permettrait une libération de petites quantités d'acétylcholine dans la fente synaptique. Enfin, au cours de la troisième phase, l'activité catalytique de la phospholipase s'exerce sur les phospholipides membranaires et conduit à

l'arrêt définitif des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane du neurone. Les deux premières phases suggèrent, d'une part, une liaison avec un récepteur membranaire et, d'autre part, une intervention sur un canal ionique. [45]

Nous pouvons enfin citer l'exemple de la neurotoxine α latrotoxine (α -LTx) issue de la veuve noire. La morsure d'une araignée veuve noire est connue pour causer une douleur extrême, souvent la paralysie et parfois même mort. Ces effets chez l'homme sont causés par la α latrotoxine (α -LTx).

La confusion subsiste quant aux différents mécanismes d'action de l' α -LTx. L'explication la plus probable est que la toxine exploite plusieurs voies de régulation des cellules sécrétoires en fonction du type de cellule ou de la quantité de toxine. À des concentrations relativement élevées (figure 20 A), l' α -LTx peut former des canaux cationiques et augmenter directement le calcium cytosolique, provoquant une exocytose des vésicules sécrétoires. Aux faibles concentrations ou en l'absence de calcium extracellulaire (figure 20 B et C), il agit principalement en se liant à des récepteurs tels que la neurexine et / ou la latrophiline, qui facilitent l'exocytose. [46]

Les neurexines, protéines membranaires intrinsèques que l'on trouve dans les terminaisons nerveuses présynaptiques, se lient à la synaptobrevine. Cette interaction expliquerait pourquoi la latrotoxine court-circuite l'intervention du calcium, pour provoquer la fusion des membranes vésiculaires et présynaptique.

La latrophiline, récepteur couplé aux protéines G, active une cascade intracellulaire de transduction du signal qui pourrait jouer un rôle dans les effets de l' α -LTx indépendants du calcium. [44]

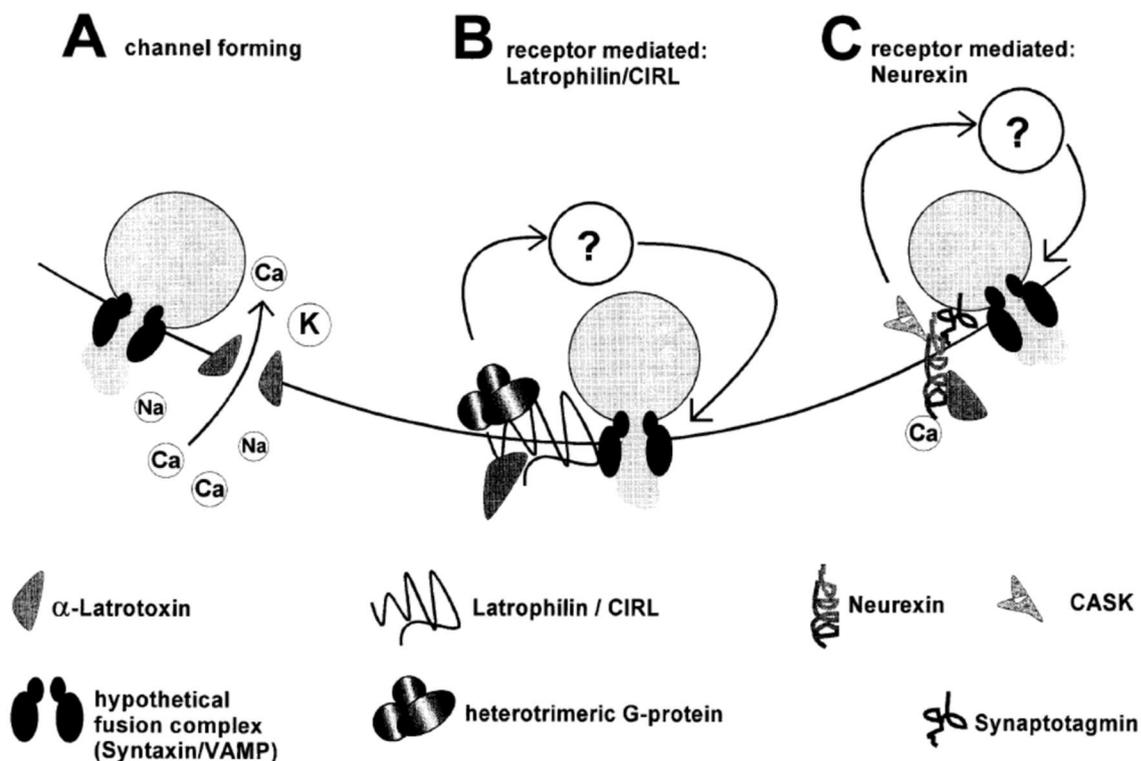


Figure 20 – Mode d'action supposé de l' α -latrotoxine [46]

ii. Action des neurotoxines post-synaptiques

Celles-ci, également appelées neurotoxines α , bloquent l'influx nerveux en aval de la jonction neuromusculaire. Elles se fixent quasi irréversiblement et spécifiquement sur les récepteurs postsynaptiques à l'Ach. Cette fixation empêche celle de l'acétylcholine à son récepteur et bloque ainsi la propagation de l'influx nerveux. Ces toxines sont par ailleurs largement répandues dans le monde animal, chez les serpents, scorpions, araignées et mollusques notamment.[47]

La diversité des récepteurs cholinergiques en fonction de leur structure et de leur localisation dans le système nerveux conduit à distinguer deux types de neurotoxines :

- les **toxines nicotiques (ou curarisantes)**, qui reconnaissent sélectivement les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (récepteur ionotrope couplé à un récepteur canal trouvé au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle strié et sur les cellules ganglionnaires du système nerveux végétatif) ;
- les **toxines muscariniques**, qui se fixent sur les récepteurs muscariniques (récepteur métabotrope couplé à une protéine G, trouvé sur les cellules effectrices du système nerveux parasympathique et certains neurones du système nerveux central) .[42]

Les **toxines nicotiques** agissent sur la membrane postsynaptique et bloquent la transmission de l'influx nerveux en se fixant directement sur le récepteur de l'acétylcholine. Elles agissent ainsi de la même façon que le curare, alcaloïde extrait des strychnos, plantes sud-américaines. Elles sont composées d'une seule chaîne polypeptidique de 60 à 74 acides aminés de poids moléculaire moyen d'environ 7 à 8 kDa, repliée en trois boucles dont la rigidité est assurée par des ponts disulfures.

On en rencontre trois types :

- les **neurotoxines α courtes** (groupe I : 60-62 acides aminés, 4 ponts dissulfures) ;
- les **neurotoxines α longues** (groupe II : 66-74 acides aminés, 5 ponts dissulfures) ;
- les **neurotoxines κ** (66-70 acides aminés, 5 ponts dissulfures).

Les récepteurs nicotiques présentent des structures moléculaires variables en fonction de leur distribution dans le système nerveux. On remarque ainsi que les neurotoxines α présentent une plus grande affinité pour les récepteurs situés au niveau des plaques neuromotrices périphériques des fibres musculaires striées (muscles moteurs).

Les neurotoxines courtes et longues ont un mode d'action identique, leur site de fixation est le même et il conduit à la fermeture du canal ionique. L'influx nerveux est alors bloqué, ce qui se traduit par une paralysie musculaire flasque, identique à celle que l'on observe lors d'une curarisation. La forte liaison entre la neurotoxine et son récepteur explique la persistance de la paralysie et la difficulté que l'on rencontre habituellement à déplacer la neurotoxine du récepteur.

On remarque cependant entre les neurotoxines courtes et longues une nette différence d'affinité pour le récepteur cholinergique. Les neurotoxines longues se lient et se dissocient plus lentement que les courtes.

Le site toxique des neurotoxines curarisantes, c'est-à-dire le siège de la liaison avec le récepteur, est concentré au niveau d'une douzaine d'acides aminés voisins les uns des autres lorsque la molécule prend sa conformation tridimensionnelle. L'aspect de cette région de la molécule est d'ailleurs très voisin de celui de la molécule de curare.

Les **toxines muscariniques** possèdent la propriété de se fixer sur le récepteur muscarinique de l'acétylcholine. La spécificité des toxines muscariniques pour les récepteurs de type M1, essentiellement présents dans le système nerveux central, est plus grande, et parfois même exclusive, que pour les récepteurs de type M2 que l'on observe au niveau de certains organes, comme le cœur, ou du système nerveux sympathique.

Citons enfin le cas de la **vipoxine** qui est l'une des rares **toxines adrénérgiques** connues extraites d'un venin de serpent. Elle n'a aucune action sur les récepteurs nicotiniques ou muscariniques. Inoculée par voie veineuse, elle ne présente aucune toxicité. En revanche, injectée par voie intra-cérébrale à l'animal, elle provoque des convulsions.

Un résumé des différents niveaux d'action des neurotoxines est présenté figure 21.

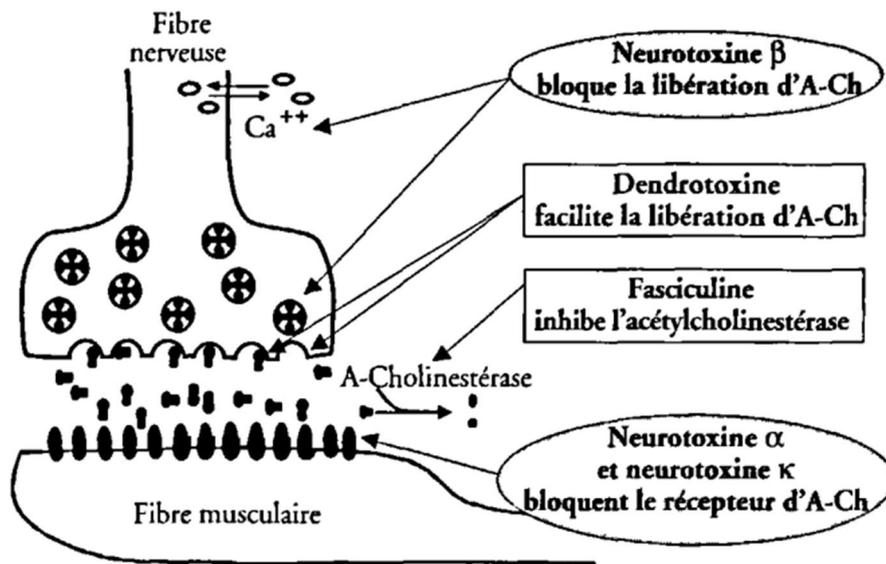


Figure 21 - Résumé des différents niveaux d'action des neurotoxines[15]

c. Stimulation de l'influx nerveux

Certaines toxines stimulent l'influx nerveux. On en distingue principalement deux.

i. Les fasciculines

Elles inhibent l'acétylcholinestérase et s'opposent ainsi à la régulation de la transmission de l'influx nerveux. En empêchant la dégradation du neurotransmetteur, ce dernier s'accumule dans la fente synaptique et le récepteur nicotinique est donc sollicité en permanence facilitant la propagation de l'influx nerveux.

Ces toxines ont été isolées à partir du venin des Dendroaspis. Ce sont des polypeptides d'environ 7 kDa de poids moléculaire, possédant 60 ou 61 acides aminés et 4 ponts dissulfures. [15]

Au niveau clinique, cela se traduit par des contractions musculaires fortes, brèves et répétées (fasciculation musculaire). Parallèlement, on observe une action sur le système parasympathique en rapport avec l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

ii. Rôle des dendrotoxines

Encore appelées toxines présynaptiques facilitatrices, elles ont été découvertes dans les venins de *Dendroaspis* (mamba, Elapidae africain). Ce sont des protéines de faible poids moléculaire (6 à 7 kDa) composées de 57 à 65 acides aminés et 3 ponts dissulfures qui leur donnent une conformation pelotonnée. Ces toxines favorisent la libération d'acétylcholine en bloquant les canaux potassium voltage-dépendants.[15]

La symptomatologie associe convulsions, troubles épileptiques, marquant une action directe sur le système nerveux central, et paralysie respiratoire, véritable cause de la mort, dont l'origine est périphérique. Cette symptomatologie complexe met bien en évidence que les dendrotoxines agissent sur des récepteurs largement distribués dans le système nerveux.

d. Résumé

Un résumé des principales toxines connues et de leurs sites d'action est présenté figure 22.

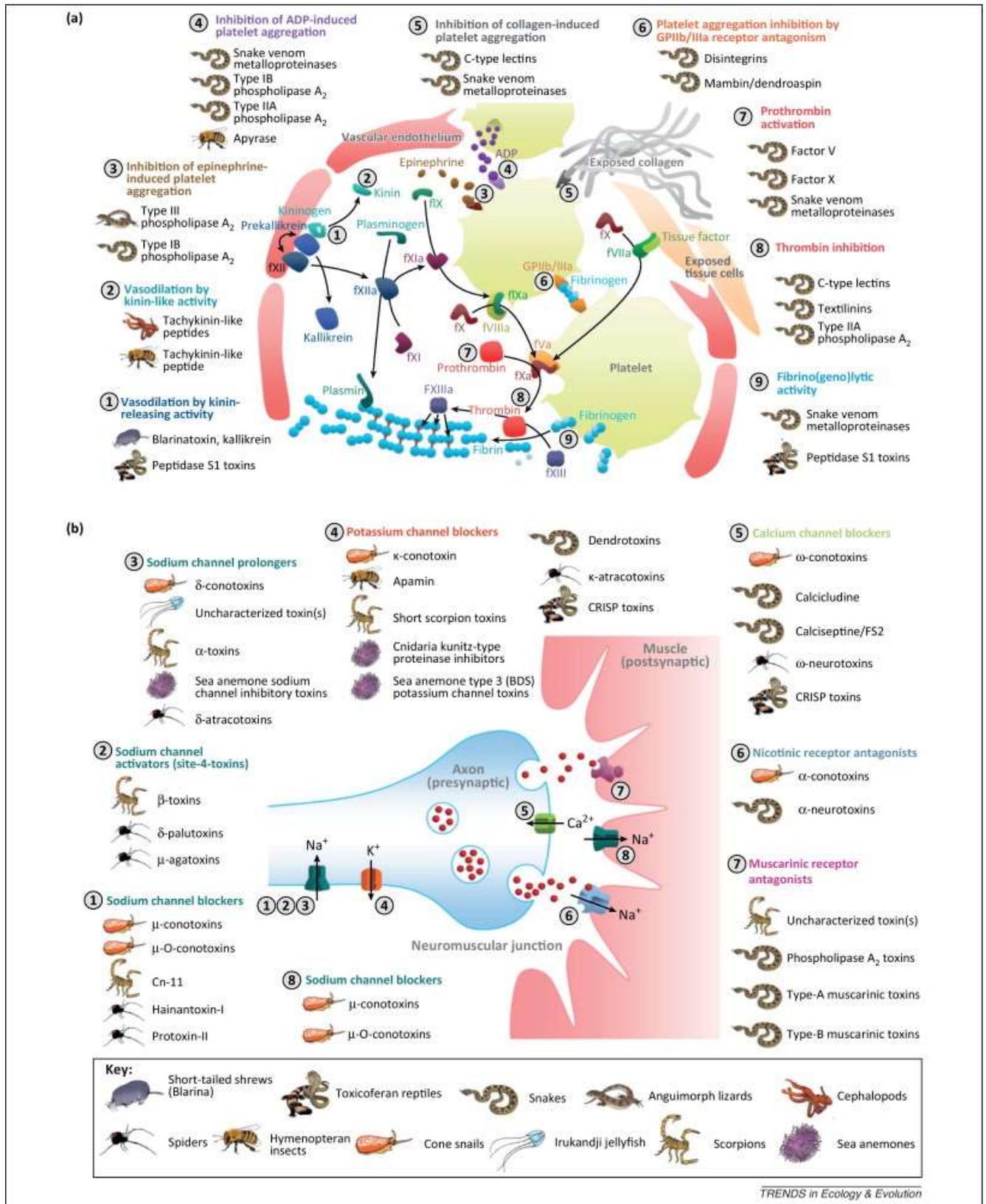


Figure 22 – Résumé des principales toxines connues et de leurs sites d'action [48]

3. Action sur les cellules et le processus inflammatoire

a. Action sur les cellules

La toxicité des venins sur la membrane cellulaire est due aux cytotoxines et aux désintégrines.

i. Les cytotoxines

L'hypothèse actuelle est qu'une liaison électrostatique entre les cytotoxines et certains phospholipides acides ou neutres permet la pénétration du complexe cytotoxine-phospholipide dans la membrane cellulaire. La présence de ce complexe induit une fragilisation de la membrane par un mécanisme encore inconnu. L'association cytotoxine-phospholipide est bloquée en présence d'ions calcium et, dans une moindre mesure, d'ions magnésium. Toutefois, l'augmentation de volume de la cellule qui se gorge d'eau semble liée à une perturbation des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane, ce qui permet de supposer que les cytotoxines agissent au niveau des canaux ioniques, sodium notamment. Les cytotoxines dépolarisent la membrane cytoplasmique des cellules excitables.

Elles activent la phospholipase C qui hydrolyse les triglycérides de la membrane, induisant, d'une part, une altération de la membrane et, d'autre part, une inhibition de la pompe calcium/magnésium qui provoque la libération de calcium dans le milieu extracellulaire.

L'augmentation de concentration en calcium déclenche la contraction musculaire. Muscles striés, lisses et cardiaque sont concernés par cette action dépolarisante ainsi que, dans une moindre mesure, les neurones. Le fait que seule la cellule excitable soit lysée conforte l'hypothèse de l'existence d'un récepteur spécifique des cytotoxines au niveau des membranes cytoplasmiques des cellules excitables. Mais ce récepteur n'a toujours pas été identifié.

ii. Les désintégrines

Les désintégrines inactivent les intégrines, hétérodimères transmembranaires qui transmettent à la cellule les messages de croissance, migration et de différenciation venant de l'extérieur et qui favorisent fortement la médiation de la réponse inflammatoire et l'adhésion cellulaire.

Les désintégrines, plus fréquentes dans les venins de Viperidae, présentent des spécificités variables. La plupart inhibent les intégrines P1 et P3 et auront donc de multiples impacts tant au niveau de la diversité des systèmes concernés (réponse inflammatoire, défense immunitaire, coagulation sanguine, régulation hormonale) que des effets induits sur ces dernières (interruption de la transmission des signaux extérieurs, inhibition de la cytoadhérence, blocage de l'agrégation plaquettaire). La spécificité des désintégrines est directement liée à la variabilité des récepteurs membranaires qui les reconnaissent. Les désintégrines d'*Echis* et d'*Eristocophis* inhibent plus particulièrement l'adhésion cellulaire des immunoglobulines G et de la fibronectine respectivement. [15]

b. Action sur le processus inflammatoire

L'éventuelle action d'un venin sur le processus inflammatoire peut être dû à la présence de substances pro-inflammatoires mais aussi à la réaction inflammatoire physiologique de l'organisme au contact de substances étrangères.

Les composés de venin induisant une réponse inflammatoire sont les phospholipases A2 (PLA2). En hydrolysant les phospholipides membranaires, elles libèrent l'acide arachidonique : précurseur des leucotriènes et prostaglandines pro-inflammatoires.

4. Action sur le système cardiovasculaire

Le syndrome inflammatoire ou les troubles hémorragiques provoquent une baisse du volume sanguin qui a des répercussions sur la pression sanguine et le cœur. Les atteintes neuromusculaires centrales ou périphériques et les perturbations respiratoires auront également des conséquences cardiovasculaires importantes. Cependant les venins peuvent agir directement sur le système vasculaire par différents moyens.

a. Hydrolyse des endothéliums

Les hémorragines sont des métallo-protéases zinc-dépendantes qui agissent directement sur l'endothélium vasculaire. Ces enzymes, qui partagent une action physiologique commune, ne présentent pas une homogénéité structurale. On les retrouve dans la plupart des venins de Viperidae, ainsi que dans le venin de certains Elapidae australiens ou de Colubridae. Elles attaquent la membrane basale de l'endothélium. Cela entraîne, d'une part, l'extravasation immédiate du sang qui s'échappe des vaisseaux, provoquant un oedème ou des phlyctènes, et, d'autre part, l'activation de la coagulation sanguine physiologique indépendamment de l'intervention directe des venins sur la coagulation sanguine.

L'action des hémorragines peut être locale, et induire des saignements au point d'inoculation, ou, au contraire, systémique, et entraîner des hémorragies à distance, voire contribuer à alimenter un syndrome hémorragique. La cytolysse non spécifique, qu'elle soit due à des enzymes ou à des cytotoxines, peut également s'exercer sur la fibre cardiaque ou sur les endothéliums vasculaires, entraînant des destructions et des dérèglements d'intensité variable.

b. Action sur la pression sanguine

L'action du venin peut induire un état de choc par deux mécanismes.

i. Chute de la pression artérielle

Certains peptides inhibent l'enzyme de conversion qui hydrolyse l'angiotensine I en angiotensine II avec une double conséquence :

- la disparition de l'angiotensine II, dont l'action vasoconstrictrice ne s'exercera plus, ainsi que celle de l'aldostérone qui assure la rétention du sodium ;
- l'augmentation de la bradykinine et des prostaglandines, deux vasodilatateurs puissants.

La conséquence de ces mécanismes est une baisse brutale des résistances périphériques qui se traduit par une chute de la pression artérielle. Celle-ci est précoce (quelques minutes après l'inoculation du venin), rapide et importante. Le rythme cardiaque n'est pas modifié, ce qui exclut une toxicité cardiaque directe. On observe ce phénomène avec les venins de quelques Viperidae comme les Bothrops en Amérique du Sud et *Bitis arietans* en Afrique.

ii. Choc cardiogénique

Certains venins contenant une toxine à tropisme cardiaque comme les sarafotoxines des venins d'*Atractaspis* ou la taicatoxine trouvée dans le venin d'*Oxyuranus scutellatus* peuvent provoquer un choc cardiogénique.

- Les **sarafotoxines** entraînent la contraction réversible des muscles lisses. Ces puissants peptides vasoconstricteurs sont très proches des endothélines des mammifères sur le plan structural aussi bien que sur le plan fonctionnel. En effet, on retrouve 60% d'homologie entre ces deux molécules. Les sarafotoxines se fixent sur des récepteurs cellulaires entraînant l'activation de la phospholipase qui provoque l'hydrolyse du

phosphoinositide, métabolite de l'acide arachidonique, et la libération des prostaglandines. Simultanément, elles entraînent la pénétration cellulaire du calcium. Sur la fibre cardiaque, les sarafotoxines augmentent la force des contractions (action inotrope positive), sans trouble du rythme au début mais pouvant évoluer vers un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire avec conservation d'un rythme régulier (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, c'est-à-dire augmentation de l'intervalle PQ). Les troubles de la conduction affectant l'un des centres de commande électrique du cœur (nœud auriculo-ventriculaire notamment) entraînent une arythmie, le plus souvent sous forme d'une bradycardie ventriculaire, et une désynchronisation de l'excitation cardiaque.

- La **taicatoxine** bloque le canal calcique de la fibre cardiaque, ce qui se traduit par une bradycardie de type sinusal avec un bloc atrio-ventriculaire.
- La **dendropeptine** présente une homologie structurale et fonctionnelle avec les facteurs cardiaques natriurétiques jouant un rôle dans l'excrétion rénale et la régulation de la pression artérielle. Elle a été isolée du venin de *Dendroaspis angusticeps* et est composée de 38 acides aminés et d'un pont disulfure. C'est cette structure qui donne à la molécule la conformation d'une boucle toujours constituée de 17 acides aminés, présentant une homologie structurale avec les hormones physiologiques impliquées dans la régulation de la pression artérielle. [15]

V. Les venins de serpents

1. Composition

a. Enzymes

On retrouve des enzymes communes à la plupart des venins (phospholipases, hyaluronidases et protéases). S'il est vrai que de nombreuses protéases ne sont pas spécifiques et agissent au niveau de résidus différents, certaines reconnaissent cependant des sites moléculaires particuliers, ce qui en fait des outils très efficaces pour le diagnostic ou le traitement de certaines affections. Nous trouvons également l'acétylcholinestérase, qui comme vu précédemment, est capable d'hydrolyser l'acétylcholine, principal médiateur chimique de l'influx nerveux chez les vertébrés.

b. Toxines

Les toxines de serpents sont de poids moléculaire variable mais généralement inférieur à 30 kDa. D'un point de vue général, on retrouve toutes les familles de toxines vues précédemment :

- les **neurotoxines post-synaptiques**
 - les **toxines nicotiques** (ou **curarisantes**) ;
 - les **toxines muscariniques** ;
 - les toxines qui ne peuvent être classées ni comme nicotiques ni comme muscariniques. Elles sont peu nombreuses mais on peut citer la vipoxine, isolée du venin de *Daboia russelii*, qui n'a aucune action sur les récepteurs nicotiques et muscariniques mais agit sur les récepteurs **adrénergiques**, ce qui est exceptionnel chez les serpents ;
- les **neurotoxines pré-synaptiques** ;
- les **cytotoxines** (ou **cardiotoxines**) ;
- les **dendrotoxines** (ou **toxines présynaptiques facilitatrices**) ; elles ont d'ailleurs été découvertes dans les venins des serpents *Dendroaspis* (mambas) ;
- les **fasciculines** ;
- les **myotoxines** que l'on rencontre principalement dans le venin des Crotales ;
- les **sarafotoxines**, surproduites dans les venins des *Atractaspis* : elles représentent à elles seules la quasi-totalité de l'activité biologique du venin. ;
- les **désintégrines** sont trouvées dans les venins de Viperidae.

La variabilité des toxines observées dans les venins de serpents a d'ores et déjà permis de découvrir des activités exploitables tant sur le plan pharmaceutique que pharmacologique. [15][49][50][51][52][53][54][55][56]

c. Effets sur l'organisme

En étudiant les effets physiologiques des venins de serpent, on remarque la tendance suivante :

- le venin des **Elipidae** (taipans, cobras, mambas, etc.) est essentiellement **neurotoxiques** (paralyse puis éventuellement arrêt respiratoire) ;
- le venin des **Viperidae** (crotales, vipères, etc.) est essentiellement **hématotoxique** (hémorragie puis éventuellement nécrose).

Cependant, une grande diversité d'effets reste observée. On peut citer notamment :

- provocation d'un afflux d'ions calcium, induisant la libération de cytochrome C ;

- augmentation ou diminution de l'expression des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire ;
- dégradation de la membrane cellulaire ;
- action anti-plaquettaire empêchant la formation de fibrine,
- prévention des métastases induites par la thrombine, induisant apoptose des cellules cancéreuses, contrôlant ainsi la taille de la tumeur ;
- inhibition de la synthèse d'acide nucléique *via* la génération de radicaux libres ;
- diminution de l'expression et de l'activité des métalloprotéinases matricielles, inhibant les intégrines et empêchant ainsi la migration l'invasion de cellules cancéreuses : effet anti-angiogénèse.

Comme on peut le constater avec cette liste, les composants du venin de serpent inhibent essentiellement la prolifération cellulaire ce qui promet de précieuses applications en cancérologie, comme détaillé plus loin.

2. Application : avancées en biologie

La plupart des toxines ont la propriété de pouvoir se fixer sur un récepteur spécifique, ce qui permet non seulement de s'en servir comme de sondes pour localiser et quantifier les récepteurs mais aussi de cibler uniquement un type de récepteur bien défini.

Sur le plan fondamental, l'utilisation de toxines issues de venin de serpent a permis de grandes avancées dans différents domaines de la biologie.

i. Structure de l'ADN

Pour déterminer la structure double hélice de l'ADN, Watson et Crick ont eu recours à des nucléotidases de venin d'un Naja. Ces enzymes ont longtemps été utilisées pour déterminer la séquence des bases des différents acides nucléiques avant l'apparition des enzymes de restriction.

ii. Facteur de Croissance des Nerfs (NGF)

Le facteur de croissance des nerfs (NGF), dont l'activité permet de favoriser la multiplication rapide des fibres nerveuses périphériques, a été découvert dans un venin de cobra. Utilisé pour son activité protectrice des neurones, ce peptide a également été étudié en culture cellulaire, et les études montrent qu'il conduit au développement rapide des synapses et permet d'en expliquer le mécanisme.

iii. Récepteurs à l'acétylcholine

De nombreuses pathologies sont liées au dysfonctionnement des récepteurs à l'acétylcholine (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, schizophrénie, névralgies...). Ces pathologies peuvent être explorées grâce à des α -neurotoxines.

iv. Canaux potassiques

Les toxines actives sur le canal potassique, comme les dendrotoxines, ont permis de montrer une disparition progressive d'un type précis de canaux potassium (Kv 1.1) au cours du vieillissement biologique. Elles ont également permis de mettre en évidence leur réduction significative et précoce dans la maladie d'Alzheimer, ouvrant la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques. [56]

3. Application : outils de diagnostic

Les toxines de serpent jouent également un rôle non négligeable dans le développement de nouveaux outils de diagnostic.

a. Reptilase

Les enzymes thrombiniques des *Viperidae* permettent d'explorer la fibrinoformation. Dans des situations pathologiques, un défaut de coagulation peut être dû :

- à une anomalie quantitative du fibrinogène ;
- à une anomalie qualitative de ce dernier ;
- à la présence d'inhibiteur de la thrombine.

Pour déceler ces anomalies, on utilise, entre autres, le temps de thrombine (TT). Il correspond au temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté lors de l'ajout d'une quantité connue de thrombine et de calcium. Il s'exprime en secondes ou en pourcentage par rapport à un plasma normal utilisé comme témoin. Il mesure la transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine. Il est compris généralement entre 15 et 20 secondes.[57]

Le TT peut donc être augmenté :

- en présence d'antithrombine (comme l'héparine) dans le plasma ;
- en cas de déficit quantitatif ou qualitatif en fibrinogène.

Si l'on soupçonne la présence d'héparine chez le malade, il faut alors faire le test de la reptilase.

La reptilase (batroxobine) est une enzyme thrombinique extraite du venin de *Bothrops atrox* ou *Bothrops moojeni*. **Le temps de reptilase** est un test chronométrique facile et automatisable décrivant la transformation du fibrinogène en fibrine; mesurée par le temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté lors de l'ajout de venin (autrefois de reptile, d'où son nom). La reptilase transforme le fibrinogène en fibrine mais contrairement à la thrombine la reptilase est insensible à l'héparine.

L'allongement du temps de reptilase traduit une anomalie de la fibrinoformation : anomalie du fibrinogène (quantitative ou qualitative) ou traduit la présence d'une activité antithrombine anormale (produits de dégradation du fibrinogène, antithrombine des myélomes).

b. Protac

Le Protac est un agent pharmaceutique extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix* qui permet d'activer artificiellement une glycoprotéine, la protéine C, dans le but d'en effectuer le dosage. La protéine C est synthétisée par le foie et possède un double effet anticoagulant. D'une part, elle inhibe les facteurs V et VIII activés, et d'autre part elle stimule la fibrinolyse. Le test par le Protac permet de vérifier l'intégrité de la protéine C dont les défaillances sont à l'origine d'un grand nombre de thromboses (coagulation *in vivo* d'une artère ou d'une cavité vasculaire ou cardiaque). [58][15]

c. Botrocétine

La botrocétine, extraite du venin de *Bothrops jararaca*, est un puissant agrégant plaquettaire permettant le diagnostic de plusieurs maladies hémorragiques d'origine génétique.

La maladie de von Willebrand, la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles, est caractérisée par une anomalie qualitative ou quantitative du facteur de Willebrand, indispensable à l'adhésion des plaquettes sanguines. Comme nous l'avons vu précédemment, le vWF est une glycoprotéine multimérique de très haut poids moléculaire,

présente dans le plasma, les cellules endothéliales, leur matrice extracellulaire et les plaquettes sanguines. Au cours de l'hémostase primaire, il joue un rôle déterminant dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire et dans la formation des thrombus. Il participe également au phénomène de la coagulation comme protéine porteuse du facteur antihémophilique A (F.VIII), limitant son élimination rapide par dégradation protéolytique.

La botrocétine, hétérodimère composé d'une sous-unité alpha de 133 acides aminés et d'une sous-unité bêta de 125 acides aminés, a pour caractéristique de permettre l'activation in vitro du facteur von Willebrand (vWF).

Le vWF est un facteur qui participe à l'hémostase et dont l'activation est dépendante des forces de tension qui sont retrouvées dans les vaisseaux sanguins. En condition statique, le vWF reste peu actif et les plaquettes sanguines ne vont pas pouvoir adhérer à des matrices de vWF. Le dosage de ce facteur sans l'utilisation d'activateur est impossible d'où l'utilisation de la botrocétine.

Pour réaliser le dosage en vWF, on prélève le sang du patient sur anticoagulant, on centrifuge et on récupère le plasma contenant le vWF.

On va ajouter à ce plasma des plaquettes de sujets témoins ainsi que la botrocétine activant le vWF. On va donc pouvoir mesurer l'agrégation plaquettaire grâce à des automates.

La botrocétine se fixe préférentiellement au niveau de la loupe disulfide du domaine de fixation au GPIb comme schématisé figure 23. L'ajout de cette dernière va permettre l'activation du vWF, sa reconnaissance par le récepteur GPIb et ainsi conduire à l'adhésion des plaquettes.

La grande qualité de la botrocétine est qu'elle va se fixer à toutes les conformations du facteur de von Willebrand présentes dans le plasma et non pas aux seules conformations polymériques de haut poids moléculaires comme la ristocétine (peptide généralement utilisé pour doser ce facteur) notamment. La botrocétine présente donc une meilleure sensibilité pour le diagnostic des différentes formes de la maladie. [58][38]

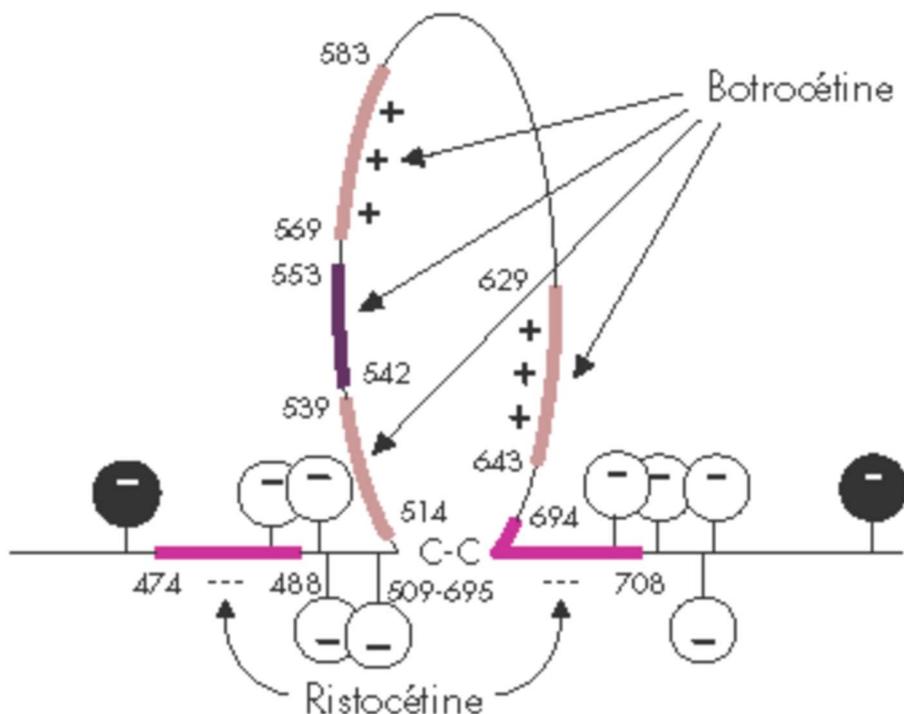


Figure 23 - Site de liaison du facteur vWF Représentation schématique de la boucle A1 du vWF fermée par un pont disulfure entre les cystéines 509 et 695. A l'intérieur de la boucle sont figurées en hachurées, les quatre séquences impliquées dans l'interaction de la molécule avec son inducteur de liaison à la GPIb/IX, la botrocétine. Deux de ces séquences sont chargées positivement et également impliquées dans l'interaction du vWF avec l'héparine et les sulfatides. Les cercles représentent la position des 10 chaînes glycaniques regroupées dans cette zone. A l'extérieur de la boucle, dans les parties adjacentes, sont figurées (barres noires) les deux séquences chargées négativement et impliquées dans l'interaction du vWF avec son inducteur de liaison à la GPIb/IX, la ristocétine. Ces deux séquences et l'acide sialique terminal des chaînes glycaniques sont responsables de la forte charge négative entourant la boucle A1. La neutralisation de ces charges, positives à l'intérieur et négatives à l'extérieur de la boucle, semble déterminante dans la modulation de la liaison du vWF à la GPIb/IX. [58]

4. Application : nouvelles thérapeutiques

Certaines toxines de serpent sont également utilisées comme de vrais médicaments, aux effets thérapeutiques prouvés.

a. Hématologie

i. La batroxobine

La batroxobine (*Bothrops moojeni* et *Bothrops atrox*) hydrolyse les liaisons Arg-Gly de la chaîne A alpha du fibrinogène, entraînant la libération de fibrinopeptide A (mais pas de fibrinopeptide B) et permettant ainsi la libération de fibrine qui stimule les activateurs de plasminogène de l'endothélium vasculaire et active la protéine C (figure 24). La friabilité de la fibrine formée par la batroxobine écarte tout risque de thromboses vasculaires. De plus, le taux de fibrinogène est abaissé par consommation et les effets anticoagulants de la plasmine

et de la protéine C vont réduire la viscosité du sang et par conséquent les risques thromboemboliques.

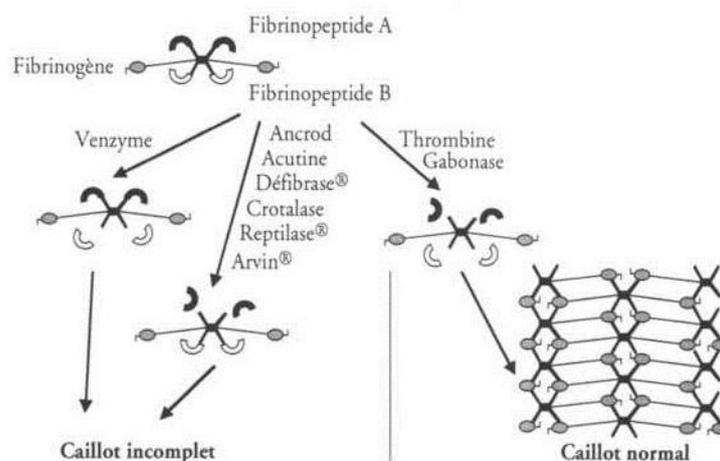


Figure 24 - Intervention des venins de serpent sur la formation du réseau de fibrine [15]

Le REPTILASE® (batroxobine) était utilisée en chirurgie depuis 1995. La batroxobine était mise à incuber avec le sérum du patient. Le caillot de fibrine est débarrassé de la batroxobine à pH acide, puis remis en solution avec un tampon neutre pour être appliqué sur la plaie où la polymérisation est immédiate. Ce type de suture biologique présente l'intérêt d'être diffus, résistant, rapide, résorbable et propre. Il permet notamment d'éviter les risques de contamination des sutures à la thrombine. Cependant ce médicament a été retiré du marché en 2016. Il était utilisé comme traitement symptomatique des hémorragies chirurgicales en per et/ou post-opératoire, des hémorragies médicales diverses (épistaxis, hémoptysie, hématomèse, hématurie, ménométrorragies) non liées à un déficit en facteur de coagulation et/ou allongement isolé du temps de saignement.

ii. La bothrojaracine

La bothrojaracine, (*Bothrops jararaca*) inhibe partiellement la thrombine en bloquant les récepteurs du fibrinogène et de l'héparine, mais en laissant certaines propriétés catalytiques lui conférant un pouvoir antithrombotique. La séquence de la bothrojaracine indique qu'elle appartient à une vaste famille de protéines de venin apparentées aux lectines de type c.

iii. L'échistatine

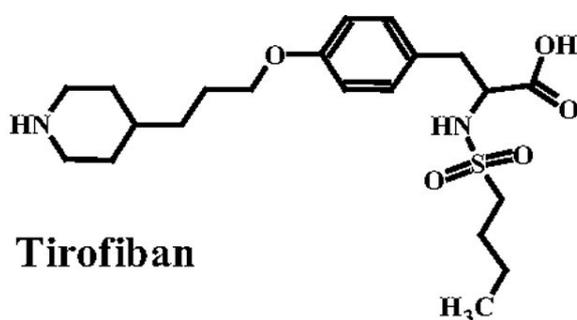
L'échistatine (*Echis carinatus*) a inspiré la synthèse du tirofiban (figure 25), commercialisé sous le nom d'AGRASTAT® dans la prévention des thromboses au cours de la maladie angoreuse. Il entraîne une inhibition de la fonction plaquettaire, mise en évidence par sa capacité à inhiber *ex vivo* l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, et à prolonger le temps de saignement. La fonction plaquettaire revient à son niveau initial dans les huit heures après l'arrêt du traitement.

L'échistatine du venin de Viperidae est une désintégrine. Cette protéine dimérique présente la séquence RGD permettant la liaison avec l'intégrine GPIIb/IIIa des plaquettes. Elle rentre en compétition avec les médiateurs de l'activation plaquettaire au niveau de ces mêmes intégrines. Cette inhibition peut ainsi être mise à profit dans certaines pathologies thromboemboliques dues à l'agrégation plaquettaire. Elle a permis la synthèse du tirofiban, antagoniste spécifique du récepteur GPIIb/IIIa.

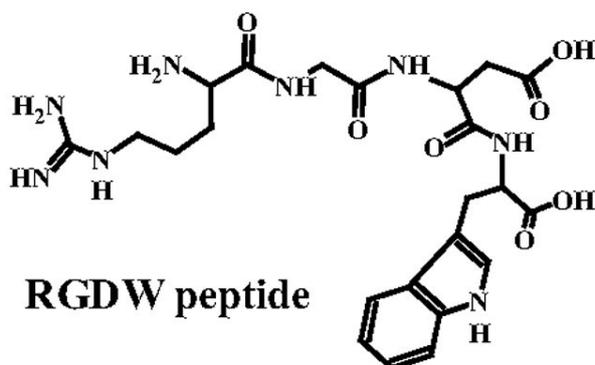
AGRASTAT® a obtenu l'autorisation sur le marché européen en 1999 et est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT sont ceux présentant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de bénéficier d'une intervention coronaire percutanée précoce.

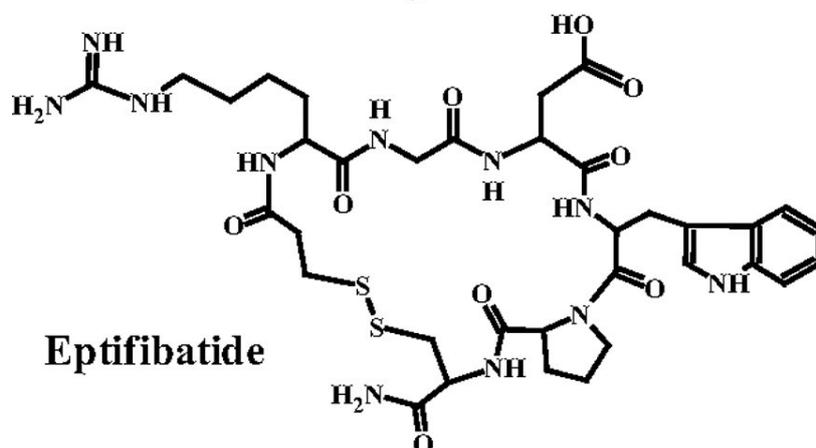
AGRASTAT est également indiqué pour réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée. L'utilisation d'AGRASTAT est préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée. [59]



Tirofiban



RGDW peptide



Eptifibatide

Figure 25 - Structure du tirofiban et de l'eptifibatide contenant toutes deux la séquence RGD (Arg-Glu-Asp) permettant la liaison à la GPIIb/IIIa des plaquettes [60]

iv. Eptifibatide

La barbourine, désintégrine isolée du venin de *Sistrurus barbouri*, à l'origine du développement de l'éptifibatide (figure 24), présente quant à elle le motif KGD de liaison au récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa.

L'éptifibatide (INTEGRILLIN®) est très spécifique du récepteur GPIIb/IIIa et a une faible affinité pour celui-ci.

La dissociation rapide, associée à une durée de vie brève, conduit donc à un rétablissement des fonctions plaquettaires à la fin du traitement.

L'INTEGRILLIN® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'union européenne en 1999 par l'EMA et est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée dans 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.

Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par Integrilin sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une ICP précoce (intervention coronarienne percutanée)[61]

v. L'ancrod

Ancrod est un agent de défibrinogénéation dérivé du venin de la vipère de Malaisie (*Calloselasma rhodostoma*). Il fut longtemps utilisé sous le nom d'ARVIN® ou de VIPERINEX®. Il agit en diminuant la concentration plasmatique du fibrinogène, entraînant ainsi une diminution de la viscosité du sang et en augmentant la destruction du thrombus en stimulant l'activateur du plasminogène endogène impliqué dans la lyse de la fibrine.

Actuellement, Viprinex® / ancrod n'est approuvé ni commercialisé dans aucun pays, mais a fait l'objet de plusieurs études comme traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique dans le cadre d'essais cliniques mondiaux.

La première étude, réalisée avant les années 2000, de l'ancrod versus placebo chez les patients présentant un AVC, a permis de mettre en évidence une diminution rapide de la concentration de fibrinogène lorsque les patients recevaient dans les 3 premières heures suivant l'AVC, l'ancrod en perfusion continue pendant 72 heures, suivi d'1 heure de perfusion à la 96^e et à la 120^e heure.

Une étude européenne de 2005, n'a pas permis de confirmer les résultats favorables de l'étude précédente lorsque l'on administrait l'ancrod aux mêmes posologies que la précédente étude au cours des 6 heures suivant l'AVC.

De plus, cette étude mis en évidence le risque d'hémorragies intracrâniennes chez les patients ancrod. Malgré un rapport bénéfice/risque défavorable, des essais cliniques de phase III furent réalisés à des posologies beaucoup plus faible. Cependant en 2017, les chercheurs se sont aperçus que la molécule n'était pas suffisamment efficace dans la période cruciale des six premières heures suivant l'AVC ischémique ce qui mit fin aux recherches.

vi. La fibrolase et l'activateur de plasminogène

La fibrolase est présente dans le venin du serpent *Agkistrodon contortrix* également appelé vipère mocassin à tête cuivrée. Le rôle supposé de cette enzyme lors de l'envenimation est

d'éliminer la fibrine et le fibrinogène du sang afin de maintenir un état anticoagulant permettant la propagation rapide des autres composants du venin dans le système circulatoire.

La fibrolase, enzyme de 23kDa, est une métallo-protéase à zinc. Elle a une action directe et agit sur la chaîne A α du fibrinogène (figure 26). Cette dernière entraîne une lyse rapide des thrombus. Des études ont montré qu'elle était inhibée par l'alpha-2 macroglobuline (glycoprotéine endogène jouant un rôle dans le contrôle de la fibrinolyse). L'intérêt d'avoir trouvé un tel inhibiteur permet de contrer les effets indésirables pouvant survenir suite à une thrombolyse incontrôlée.

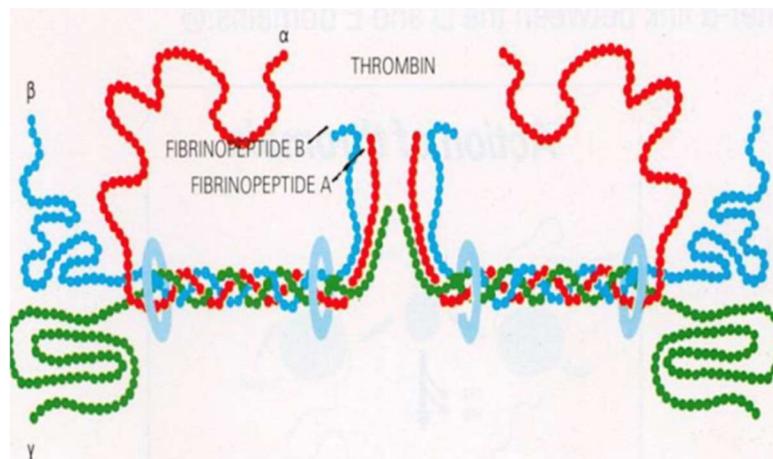


Figure 26 - Fibrinogène (facteur I) hexamère de 3 chaînes (A α , B β , γ) et site d'action de la thrombine pouvant libérer les fibrinopeptides A et B [62]

La fibrolase (*Agkistrodon contortrix*) et l'activateur de plasminogène (*Trimeresurus stejnegeri*), le TSV-PA, pourraient ainsi être utilisés comme agents fibrinolytiques dans les embolies vasculaires. Ces deux molécules peuvent être produites par génie génétique sous forme recombinante. Prenons par exemple, l'alfiméprase (ALF) qui est un candidat potentiel dans le traitement des occlusions artérielles périphériques (OAP) en alternative aux activateurs du plasminogène mis sur le marché, il contient 2 acides aminés de moins que la fibrolase. Tout comme elle, l'ALF est inhibé par l'alpha-2 macroglobuline. Les essais cliniques de phase I et II, montrant l'activité thrombolytique et la sécurité du produit, furent concluants. Il s'agissait d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des volontaires sains dans un premier temps et malades dans un second. Cependant, l'étude comparative d'efficacité proprement dite versus placebo (réalisée au cours de la phase III) n'a pas obtenu satisfaction ce qui a engendré l'arrêt des études de l'ALF pour le traitement des OAP.

vii. Les PLA2

Les PLA2 ont des propriétés anticoagulantes qui peuvent prévenir la thrombose récurrente.

b. Cardiologie

i. La toxine téprotide

La toxine téprotide a initialement été extraite du venin du serpent *Bothrops jararaca* et s'est révélée efficace pour le traitement de l'hypertension artérielle et les insuffisances cardiaques.[63][64]

L'intérêt thérapeutique général vis-à-vis des venins de serpent a réellement commencé avec les premières découvertes de médicaments antihypertenseurs sur la base de ce fameux peptide téprotide dans les années 1970. Déjà connu pour être particulièrement toxique, le venin du *Bothrops jararaca* est si puissant que les tribus brésiliennes indigènes l'utilisaient déjà à l'époque comme poison. Déposé sur leurs flèches, il entraînait l'effondrement immédiat de la proie, rendant sa fuite impossible.

Tout débute en 1939, lorsqu'un pharmacologue brésilien, le Dr Maurício Rocha e la Silva entame des travaux sur le venin des serpents de son pays et le choc circulatoire lié à la toxicologie de leur morsure. Les études consistaient à injecter différents venins de serpents dans l'organisme d'animaux puis à observer quelles enzymes ou autres produits chimiques avaient été générés par le corps de l'animal. En étudiant les composants du plasma sanguin des animaux envenimés, les chercheurs montrèrent que le venin du *Bothrops jararaca* induisait la libération d'un nonapeptide qu'ils nommèrent « bradykinine ». Ce peptide produit une puissante vasodilatation entraînant une chute brutale de la pression artérielle. Cette découverte contribua à une meilleure compréhension de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques. Malgré son grand potentiel, l'idée de l'utilisation de la bradykinine comme médicament antihypertenseur fut rapidement abandonnée car, administrée dans le corps humain la molécule est rapidement dégradée et rendu inactive par trois kinases qui clivent respectivement la bradykinine aux positions 7-8, 1-2 et 8-9 :

- l'enzyme de conversion à l'angiotensine (ECA) ;
- l'aminopeptidase P (l'APP) ;
- la carboxypeptidase N (CPN).

L'enzyme de conversion à l'angiotensine ou « ECA » fut découverte et identifiée en 1956 par Leonard T. Skeggs comme l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice. Le potentiel thérapeutique de cette enzyme pour la régulation de la pression artérielle fut d'abord sous-estimé. Quelques années plus tard, en 1965 l'un des collaborateurs de Rocha e Silva, le Dr Sérgio H. Ferreira, découvrit dans le venin du *Bothrops jararaca* le BFP « Bradykinin Potentiating Facteur » aussi nommée BPP « Peptide Potentiating Bradykinin ». Cette nouvelle fraction peptidique de faible poids moléculaire potentialise l'intensité et la durée de l'action de la bradykinine et en particulier ses effets vasodilatateurs hypotensifs. Cette découverte initiale donna l'idée d'une nouvelle gamme de médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle.

En 1968, le Dr Y.S. Bakhle démontra que l'enzyme de conversion extraite du poumon de chien était inhibée par un mélange de BPF contenant 9 peptides différents extraits du venin de *Bothrops jararaca*. Les chercheurs réalisèrent que la conversion n'avait pas lieu dans le plasma comme il avait été suggéré mais dans la circulation pulmonaire et se rendirent compte que l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) était responsable de l'inactivation de la bradykinine. En testant le mélange de BPF les scientifiques constatèrent que ces petits peptides de 5 à 13 acides aminés, riche en proline, s'opposent à l'effet hypertenseur en agissant à deux niveaux : en augmentant la concentration de bradykinine et en diminuant la concentration de l'angiotensine II. [65] Tout ceci est résumé figure 27.

Cette découverte ouvrit la piste d'un potentiel traitement antihypertenseur. Parmi les 9 peptides du mélange BPF deux suscitèrent un intérêt particulier pour le développement d'un futur médicament hypotensif, le pentapeptide BPP5a et le nonapeptide « téprotide ».

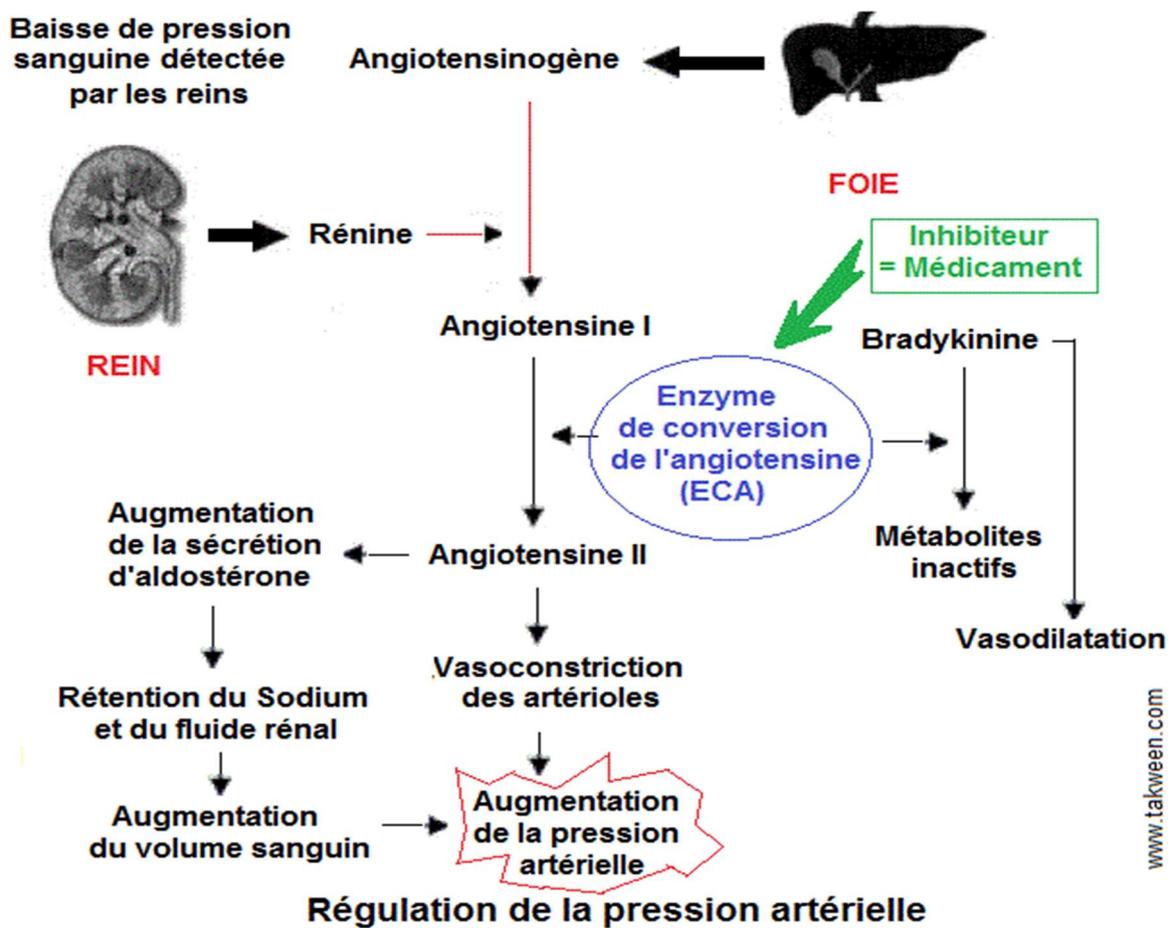


Figure 27 - Système rénine-angiotensine-aldostérone [66]

Le premier BPP isolé est un pentapeptide, le BPP-5a, composé de 5 acides aminés : acide glutamique-Lysine-Tryptophane-Alanine-Proline. L'étude de celui-ci sur des modèles animaux montre bien un effet hypotenseur mais de courte durée, la BPP-5a étant très sensible aux dégradations enzymatiques. Le Téprotide, plus stable que le BPP-5a du fait de la présence de quatre acides aminés Proline, est le point de départ du développement du Captopril. Malgré son activité antihypertensive notable, il a fallu développer d'autres molécules compte tenu de son manque d'activité par voie orale qui oblige une administration intraveineuse du produit. De plus, son utilité fut également limitée en raison de son coût (un million de dollars le kilo).

Le laboratoire pharmaceutique Squibb se lança aussitôt dans le développement d'un peptide actif par voie orale.

Des études de relation structure activité ont été menées. Elles ont permis d'affiner le modèle du site actif de l'ECA et de déterminer la séquence du substrat se liant au site actif de l'ECA. La séquence Tryptophane-Alanine-Proline du Téprotide ou la séquence plus stable Phénylalanine-Alanine-Proline ont été jugées optimales pour se lier au site actif de l'ECA. [66]

Un essai fut organisé avec pour base l'acide benzylsuccinique, un analogue de la Phénylalanine, ayant la capacité de masquer le site actif de la carbopeptidase A et de se lier à la Proline, selon les séquences mises en évidence. Cette molécule, la benzylsuccinyl-L-Proline, bien que d'efficacité médiocre, possède toutes les propriétés d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion.

La fonction carboxylate fut donc remplacée par une fonction sulfhydryl ce qui entraîna une augmentation d'un facteur 2000 de la capacité inhibitrice de la molécule. L'adjonction d'une fonction méthyl en 2 sur le résidu succinyl mène à la création du captopril (LOPRIL®) chef de file des IEC commercialisé en 1981 par le laboratoire Squibb. Les différentes structures chimiques mises en jeu sont représentées figure 28. [67]

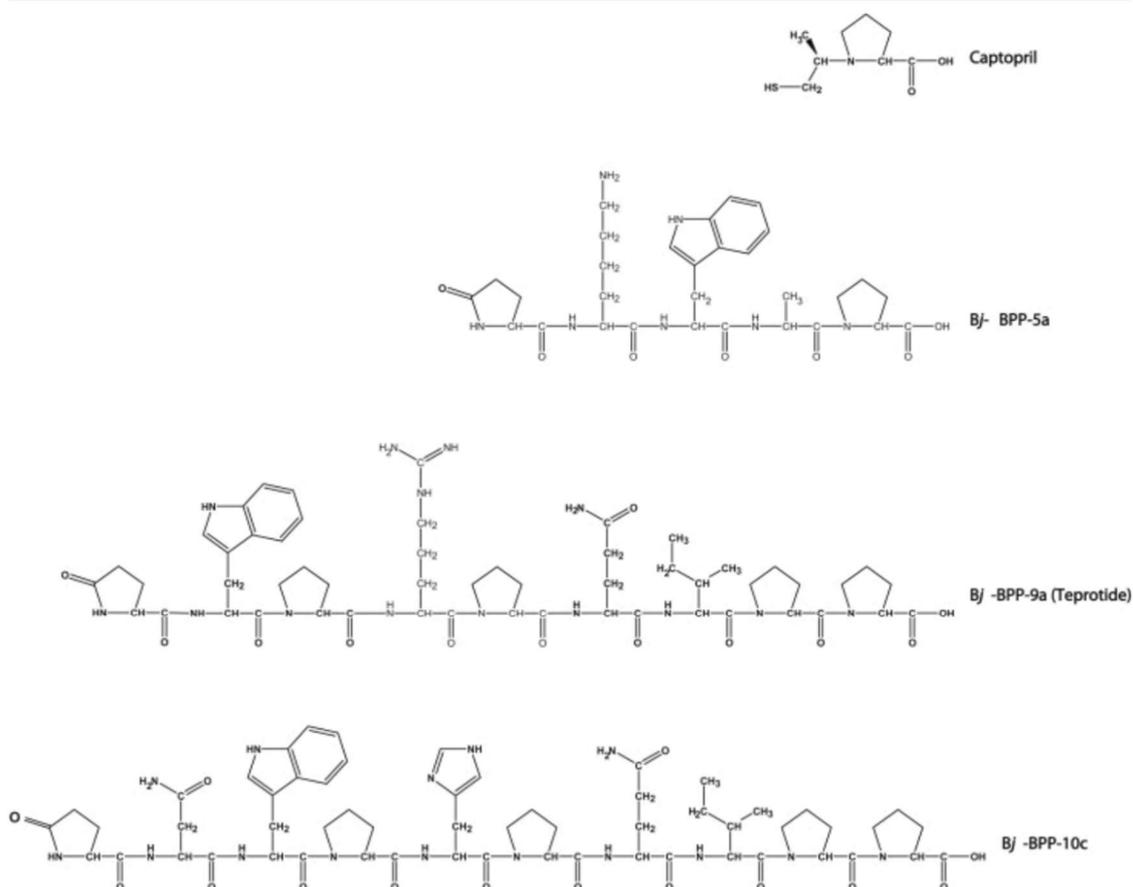


Figure 28 - Structure moléculaire du Captopril et du Téprotide

Le Captopril a gagné l'approbation FDA le 6 avril 1981 pour sa mise sur le marché. Ce médicament est maintenant généralement prescrit pour traiter l'hypertension. D'autres médicaments inhibiteurs de l'ECA basés sur la structure du Captopril ont été développés par la suite, afin d'améliorer l'efficacité et diminuer les effets indésirables. Deux ans plus tard (en 1983), un deuxième inhibiteur de l'ECA, « l'Enalapril » a été mis sur le marché. En raison du grand succès thérapeutique et économique des médicaments Captopril et Enalapril, une deuxième génération d'inhibiteurs de l'ECA a été développée. Elle est disponible depuis le début des années 1990, parmi elles, le Lisinopril et le Ramipril, représentés figure 29. D'autres ont suivi par la suite. Les inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion « IEC » synthétisés sur le modèle du captopril réduisent le volume plasmatique et les résistances périphériques, principales causes de l'hypertension artérielle.

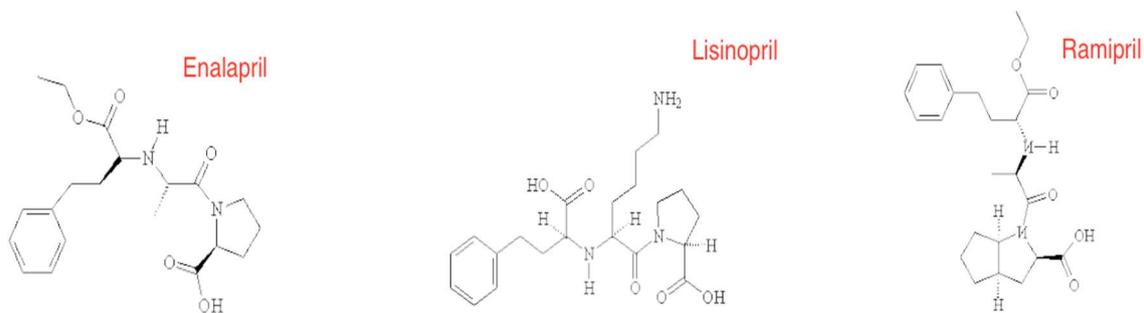


Figure 29 – Structures de l'Enalapril, du Lisinopril et du Ramipril

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IEC représentent l'un des exemples les plus réussis de développement thérapeutique à base d'un dérivé de venin. Leur efficacité est désormais bien établie dans le traitement de l'hypertension artérielle systémique (principale indication), de l'insuffisance cardiaque congestive, du post infarctus avec ou sans insuffisance cardiaque mais avec une fraction d'éjection basse < 40% et des néphropathies diabétiques.

Le mécanisme d'action moléculaire des IEC repose sur leur similitude avec la partie terminale de la chaîne peptidique de l'angiotensine I. De ce fait, les IEC sont reconnus par erreur par l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le substrat physiologique angiotensine I, composant du système rénine-angiotensine-aldostérone. À la différence du substrat physiologique, ils ne sont cependant pas transformés par l'enzyme et bloquent cette dernière, entraînant une baisse rapide et durable de la pression artérielle.

c. Cancérologie

Plusieurs recherches ont été menées sur les actions des venins de serpent sur des cultures de cellules tumorales et certaines d'entre eux sont en essais cliniques de phases I et II. En effet la cytotoxicité des venins de serpents est liée aux altérations du métabolisme avec un effet majeur sur les cellules tumorales par rapport à cellules normales. [68]

i. L'éristostatine

L'éristostatine, désintégrine extraite du Viperidae désertique *Eristocophis macmahoni*, ne présente pas d'action cytotoxique directe sur les métastases de mélanome malin mais elle induit une apoptose, c'est-à-dire une autodestruction prématurée de ces cellules par un mécanisme cytotoxique intrinsèque.

ii. La contortrostatine

La contortrostatine est un homodimère de 13,5 kDa, chaque chaîne monomérique est formée de 65 acides aminés et porte le motif RGD. Les deux motifs RGD vont ainsi se lier aux intégrines des cellules tumorales et des cellules vasculaires endothéliales.

La contortrostatine, isolée du crotale nord-américain *Agkistrodon contortrix*, inhibe l'adhésion de nombreuses cellules cancéreuses aux protéines de structure, ce qui les empêche de traverser les membranes basales et bloque leur dispersion dans l'organisme. Cette propriété est partagée par plusieurs désintégrines de Viperidae qui pourraient ainsi limiter le processus métastatique à l'origine de la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme.

[69][70]

Des injections intra-tumorales de contortrostatine chez des souris sur lesquelles une tumeur humaine du sein ou de l'ovaire a été greffée, montrent une inhibition de la croissance

tumorale, de l'angiogénèse, du processus métastatique et mettent en évidence une bonne tolérance par l'absence d'effets indésirables majeurs.[71]

Cependant l'administration intra-tumorale n'est pas transposable à une application clinique. Un procédé d'administration, par voie intraveineuse, plus pertinent sous forme liposomale est donc créé. Cette forme permet de maintenir l'effet thérapeutique, de diminuer les prises, d'augmenter la demi-vie de la molécule tout en diminuant la réponse immunitaire.

De plus, la vincrostatine, molécule recombinante formée de la contortrostatine et de la partie C-terminale de l'échistatine, permet d'améliorer l'affinité de la contortrostatine pour les intégrines. On a pu démontrer in vitro et in vivo, que la vincrostatine, administrée sous forme liposomale ou non, conservait les mêmes propriétés anti-tumorale et anti-angiogénique que la contortrostatine.

iii. La lébécétine

La lébécétine, désintégrine extraite du venin de *Macrovipera lebetina*, fait l'objet de recherches expérimentales en vue d'une utilisation comme anticancéreux dans le mélanome notamment.

iv. L'ancrod

L'ancrod peut produire une défibrination et diminuer la propagation de certaines tumeurs.

v. Les PLA2

Les PLA2 extraites du venin de *Cerastes cerastes* et *Macrovipera lebetina* ont des effets antitumoraux et antiangiogéniques prometteurs car ils agissent spécifiquement sur les intégrines $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha\beta$.

De plus, les PLA2 du venin de *Daboia russelii siamensis* montrent un effet cytotoxique et inhibent la migration cellulaire des cellules de mélanome. Elles réduisent également la colonisation pulmonaire des cellules de mélanome chez des souris.

Rappelons enfin que les PLA2 ont des propriétés anticoagulantes qui peuvent prévenir la thrombose récurrente, qui est la deuxième cause de décès chez les patients cancéreux.

vi. Les L-amino-acid-oxidases (LAAOs)

Les enzymes LAAOs isolée du venin de plusieurs serpents chez les Viperidae, Crotalidae, and Elapidae, induisent une apoptose, des altérations des processus du cycle cellulaire et une cytotoxicité. Elles ont donc un fort potentiel dans le développement de nouveaux agents antitumoraux. Leurs mécanismes d'action sont encore mal connus, mais l'hypothèse majeure est la production de peroxyde d'hydrogène pendant leur interaction avec les récepteurs membranaires.

d. Immunologie

i. Sérums antivenimeux

Les chevaux auxquels des doses contrôlées de venin de serpent sont injectées produisent des anticorps leur permettant de lutter contre la toxicité du venin injecté. Pour obtenir un antivenin (antidote), il suffit d'effectuer des prises de sang chez le cheval immunisé, d'en extraire les anticorps qui peuvent alors être injectés chez une personne mordue par un même serpent, ce qui est le traitement le plus efficace en cas de morsure grave.

Vital Brazil, l'un des fondateurs du célèbre Institut Butantan au Brésil, fut le premier en 1900 à immuniser des chevaux dans le but de produire des antivenins monovalents (un seul type de venin est utilisé pour immuniser les chevaux) et polyvalents (un mélange de

venins de différents serpents est utilisé lors de l'immunisation devant servir à traiter les cas de morsures dues à des serpents brésiliens. L'Institut Butantan est aujourd'hui encore l'un des plus grands centres de production de sérums antivenimeux (serpents, scorpions, araignées, etc.)

ii. Le facteur du venin de cobra (CVF)

Le CVF active deux fractions du complément sérique, le C3 et le C5. L'activation du C3 est généralement plus importante et entraîne sa déplétion suite à une consommation accrue. Cette propriété est exploitée expérimentalement pour induire un état de tolérance lors de la transplantation de cellules hétérologues. L'administration de CVF vingt-quatre heures avant l'injection de myoblastes, cellules musculaires indifférenciées, permet leur survie et la colonisation de muscle atteint de dystrophie musculaire de Duchenne. En outre, des transplantations de xénogreffe, notamment de porc, ont été significativement prolongées chez les animaux préalablement traités par du CVF.[15]

e. Neurologie

Les venins de serpents ont fait l'objet de recherches approfondies en tant que potentiels agents thérapeutiques. Il n'existe actuellement sur le marché aucun médicament dérivé des α -neurotoxines de serpent. Cependant certaines α -neurotoxines à chaînes courtes et longues ont des actions réversibles *in vitro*. Cette réversibilité offre la potentialité que ces neurotoxines soient utilisées comme composés thérapeutiques dans des médicaments utilisés dans le blocage neuromusculaire temporaire ainsi que pour le traitement des maladies qui produisent des dysfonctionnements de la jonction neuromusculaire. [47]

VI. Le venin des anémones de mer

De l'anémone de mer on a pu extraire la ShK, bloqueur des canaux potassique voltage dépendant, qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour de nombreuses pathologies auto-immunes notamment pour le psoriasis.

1. Rappel sur le psoriasis

Le psoriasis atteint 5% de la population européenne. C'est une pathologie bénigne, ne mettant pas en jeu le pronostic vital, mais qui altère la qualité de vie des patients.

Le 24 mai 2014, lors de la 67ème Assemblée Mondiale de la Santé, après examen du rapport sur le psoriasis, l'Organisation Mondiale de la Santé a reconnu le psoriasis comme « maladie non transmissible chronique, douloureuse, inesthétique, invalidante et incurable ».

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique évoluant par poussée et de composante multifactorielle (terrain génétique, facteurs environnementaux et caractère auto-immun). Cette maladie inflammatoire se caractérise par :

- Une hyperplasie de l'épiderme. Il existe une prolifération des cellules superficielles de l'épiderme vers la surface. Ces cellules se renouvellent en moins d'une semaine (4 à 5 jours) au lieu de 28 jours habituellement. La peau ne joue pas son rôle de barrière protectrice et elle devient plus sensible encore aux agressions extérieures.
- Une infiltration des leucocytes dans le derme et l'épiderme ;
- Une dilatation des vaisseaux sanguins avec apparition d'une néo-vascularisation grâce à la libération de nombreux facteurs de croissance.

On distingue plusieurs formes de psoriasis.[72]

- **Le psoriasis en plaque** (psoriasis vulgaire, figure 30). Forme la plus fréquente atteignant principalement les zones de frottements (coudes, genoux, cuir chevelu) ou les zones de plis (doigts, fessier, scalpe). Il se caractérise par des plaques rouges, bien limitées, épaisses, recouvertes de squames blanchâtres.
- **Le psoriasis en goutte**. Il représente moins de 10% des cas. Cette forme apparaît souvent chez les enfants et les adolescents, à la suite d'une angine. Elle survient soudainement, sous la forme d'une multitude de petites plaques de quelques millimètres de diamètre, principalement sur le tronc. Cette forme de psoriasis peut parfois évoluer vers un psoriasis en plaques.
- **Le psoriasis pustuleux**. Il est caractérisé par l'apparition de minuscules pustules sur des plaques rouges. Ces pustules ne contiennent pas de microbes : elles sont liées à l'intensité de l'inflammation. On distingue : La forme localisée, qui atteint uniquement les paumes des mains et/ou les plantes des pieds (pustulose palmo-plantaire) et la forme qui touche le bout des doigts, avec des pustules qui se renouvellent constamment (acrodermatite continue de Hallopeau).
- **L'érythrodermie psoriasique**. Elle peut toucher l'intégralité de la surface de la peau sous forme de pustules disséminées sur des zones rouges et irritées (psoriasis pustuleux de von Zumbusch). Elle s'accompagne toujours de fièvre et de frissons. Cette forme généralisée de psoriasis, très rare, est grave et doit être traitée rapidement.



Figure 30 - Psoriasis en plaque au niveau du cuir chevelu [73]

2. Diagnostic du psoriasis

a. Le diagnostic clinique

Le diagnostic du psoriasis est presque toujours posé à la suite d'un examen clinique (examen physique de la peau). Le médecin examine les sites de localisation préférentiels (cuir chevelu, genoux, coudes, région lombaire et ongles) à la recherche de lésions caractéristiques. La présence d'un signe de Koebner⁴ peut aider au diagnostic.

b. La biopsie

Dans de rares cas, surtout en cas de doute, une biopsie de la peau (prélèvement d'un petit morceau de tissu sous anesthésie locale) est parfois pratiquée afin de confirmer le diagnostic par une analyse au microscope. L'examen va permettre de retrouver les 3 signes caractéristiques du psoriasis :

- Un épaissement de la couche superficielle de la peau (épiderme). Les kératinocytes (cellules de la peau) se divisent anormalement vite pour aboutir à la formation de squames
- Une augmentation du nombre de capillaires sanguins (petits vaisseaux sanguins) siégeant sous l'épiderme ;
- Des globules blancs logés anormalement dans l'épiderme. L'augmentation très importante de ces globules blancs (cellules de l'inflammation) peut être à l'origine de pustules.

⁴ Le phénomène de Koebner correspond, chez des patients souffrant de maladies cutanées, à l'apparition et au développement de nouvelles lésions sur une peau saine qui vient de subir un traumatisme.

c. Les autres examens

Aucune altération de la composition du sang n'est présente dans le psoriasis : il n'existe dès lors pas de test sanguin propre au psoriasis. On ne dispose pas non plus de tests génétiques.

3. L'évaluation de la gravité

Le degré de gravité du psoriasis est évalué à l'aide de divers index.

- **Psoriasis Area and Severity Index (PASI).** Le score PASI tient compte de la surface de peau atteinte, du degré de rougeur, de l'épaississement de la peau et de la desquamation. Par une formule mathématique, on obtient alors un chiffre compris entre 0 et 72. Plus ce chiffre est élevé, plus le psoriasis est sévère.
- **Surface de peau atteinte.** Le pourcentage de surface cutanée atteinte est souvent pris en considération dans l'évaluation de la sévérité du psoriasis. Pour le calculer, il faut évaluer à combien de « mains » (surface de la paume et des doigts) du patient correspond la surface des lésions psoriasiques. On considère que la surface d'une main équivaut à environ 1% de la surface totale du corps. Lorsque plus de 10% de la surface corporelle est touché, on parle de psoriasis sévère.
- **Échelle de qualité de vie.** L'influence du psoriasis sur la qualité de vie du patient est de plus en plus prise en considération. La maladie peut, en effet, avoir un impact très différent d'un patient à l'autre. Des plaques de psoriasis sur le visage ou sur les mains sont, généralement, plus difficiles à assumer que des plaques qu'il est possible de dérober aux regards. L'échelle la plus utilisée est la Dermatology Life Quality Index (DLQI). Elle se base sur 10 questions portant sur l'impact du psoriasis, au cours de la semaine précédente, à la fois au niveau de la vie professionnelle, des loisirs, du couple, du port de vêtements... Le score s'échelonne de 0 à 30. Plus le score est élevé, plus le psoriasis a un impact important sur la qualité de vie du patient.

4. Histogénèse du psoriasis

a. La peau normale

Chez le sujet sain, on trouve plusieurs strates composant l'épiderme (figure 31). La couche basale, assurant la frontière entre l'épiderme et le derme, se multiplie et est surmontée d'une couche granuleuse puis d'une couche cornée. Les kératinocytes nucléés de la couche basale vont évoluer en cornéocytes anucléés en 28 jours. Cette évolution, associant perte de noyau des kératinocytes de la couche cornée, aplatissement des cellules et mise en place d'un ciment intercellulaire contenant des aquaporines essentielles au transport de l'eau entre les cellules, est nécessaire pour assurer le rôle de protection et d'hydratation de la peau.

En surface, un film hydrolipidique produit par les glandes sébacées et sudoripares protège cet ensemble.

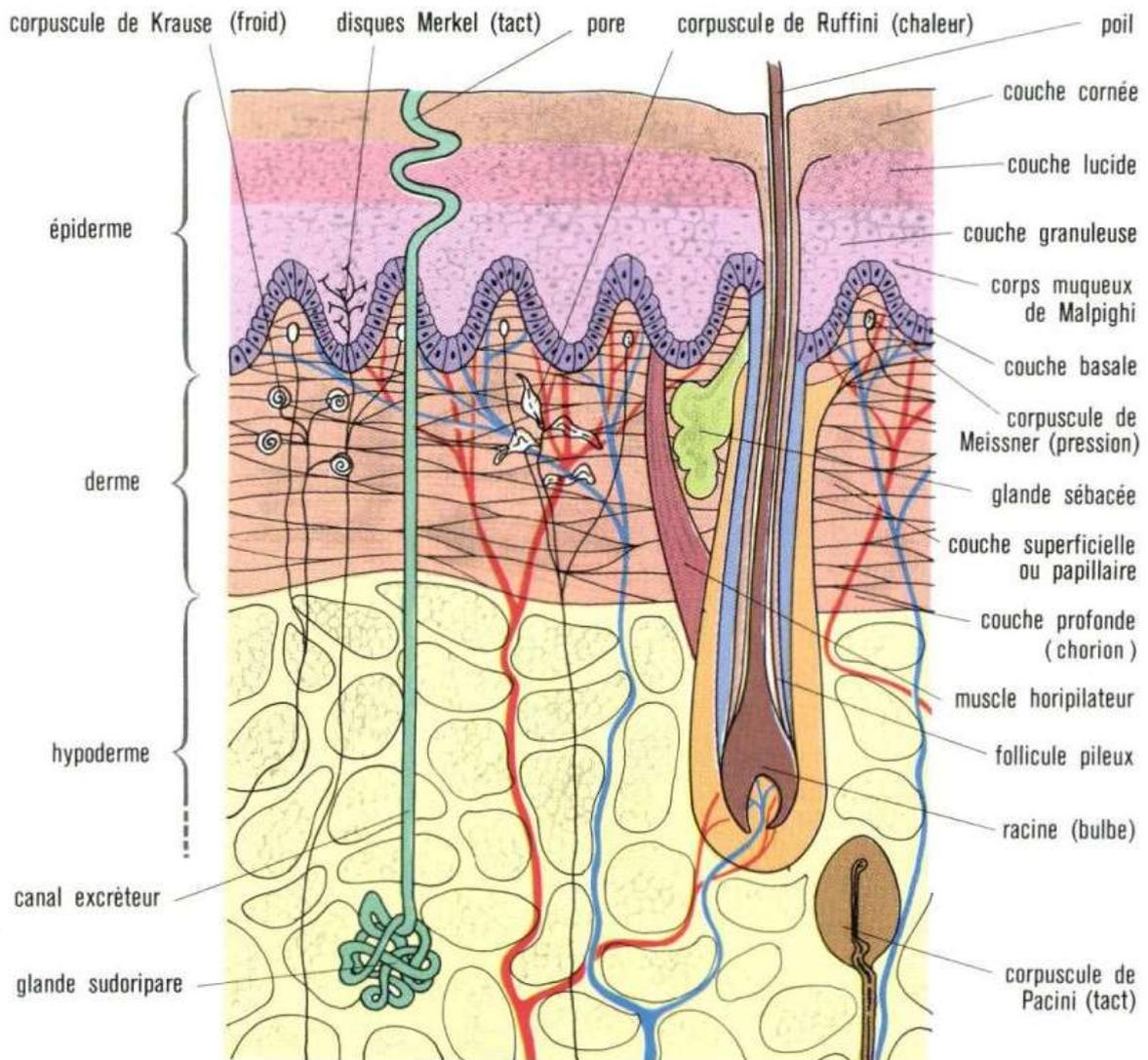


Figure 31 - Coupe histologique d'une peau normale [74]

b. La peau du sujet psoriasique

Bien que les événements déclencheurs du psoriasis ne soient pas encore complètement compris, de nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés comme jouant un rôle dans la pathogenèse du psoriasis. Des facteurs déclenchants tels que les traumatismes (connus, comme nous l'avons vu précédemment, sous le nom de phénomène de Koebner), les infections, le stress, certains médicaments et l'alcool peuvent tous déclencher un épisode initial de psoriasis chez les individus ayant une prédisposition génétique.

On retrouve chez le patient psoriasique des anomalies épidermiques à savoir :

- une acanthose (épaississement anormal de l'épiderme) avec une hyperkératose (épaississement de la couche cornée) ;
- une parakératose (kératinisation atypique avec absence de couche granuleuse et conservation des noyaux par les cornéocytes) ;
- apparition d'un micro abcès dans la couche cornée riche en polynucléaires neutrophiles ;
- présence de lymphocytes T CD8.

On trouve également des anomalies dermatiques à savoir :

- une infiltration par les lymphocytes T CD4 ;
- présence de cellules dendritiques en grand nombre (les cellules dendritiques plasmacytoïdes habituellement absentes de la peau, sont recrutées dans le psoriasis suite à la production par les fibroblastes dermiques d'une chimiokine appelée chémérine) ;
- membrane basale épaissie et dédoublée ;
- présence de capillaires sanguins et lymphatiques dilatés.

Le tout est résumé figure 32 et 33.

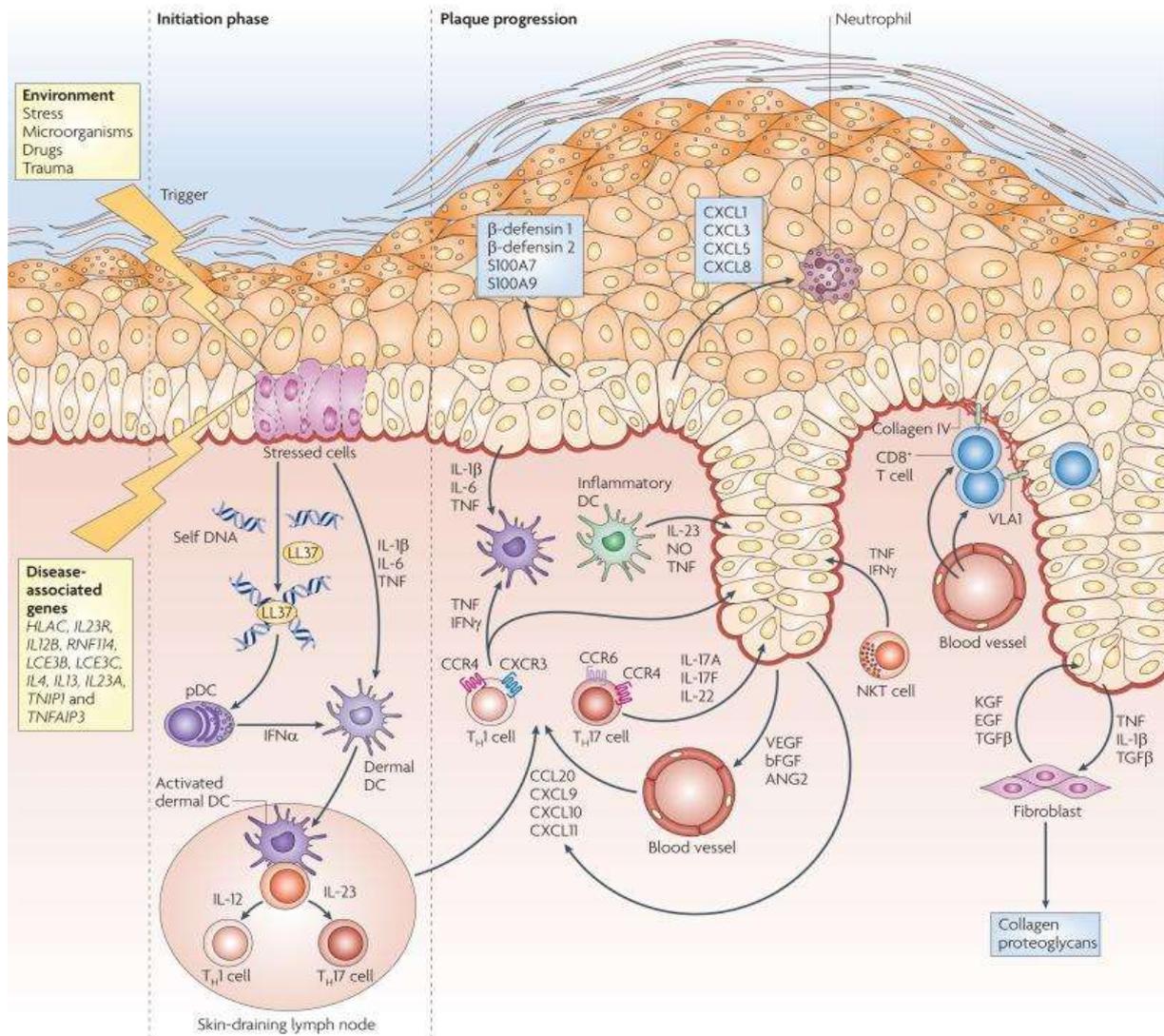


Figure 32 - Physiopathologie du psoriasis [75]

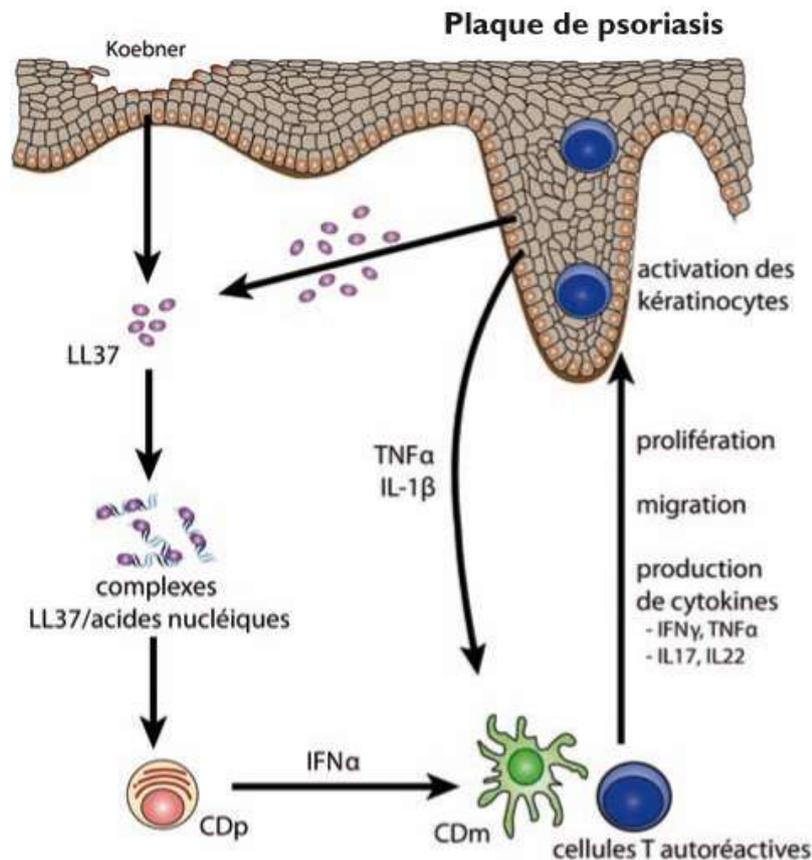


Figure 33 - Histopathologie du psoriasis [73]

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique médiée par l'immunité. La plaque de psoriasis résulte de l'interaction des kératinocytes avec les leucocytes effecteurs de l'immunité adaptative (lymphocytes T) et innée (cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes, macrophages, cellules NKT). Le fonctionnement de ces cellules peut être modulé par les gènes de susceptibilité à la maladie, et leur activation initiale résulter de facteurs environnementaux. Ces interactions se font au travers d'un réseau complexe et redondant de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance dont l'inhibition ciblée a conduit au développement des inhibiteurs du TNF- α , des inhibiteurs combinés de l'IL-12 et de l'IL-23 et des inhibiteurs de l'IL-17. [77]

Au niveau de l'épiderme, un signal d'activation (stress) entraîne une dégradation des kératinocytes locaux et entraîne une libération de fragment d'ADN et ARN qui vont s'associer à des peptides antimicrobiens (défensines) dont le peptide LL37 (qui est surexprimé chez le sujet psoriasique), comme schématisé figures 33 et 34.

C'est le déclencheur primaire qui active la réponse immunitaire innée.

Les complexes « peptide LL37 antimicrobien – ADN/ARN de l'hôte » vont se fixer au TLR des cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp) et vont se comporter comme des antigènes. Les CDp produisent alors de grandes quantités d'interféron alpha (IFN α). Physiologiquement, les CDp sont des capteurs d'acide nucléique viral et induisent une immunité de « protection ». Dans le psoriasis, la production d'IFN α par les CDp est un événement-clé précoce dans le développement de la maladie en stimulant l'auto-immunité. L'IFN α induit l'activation et la maturation des cellules dendritiques myéloïdes (CDm), qui sont des stimulateurs clés des cellules T.

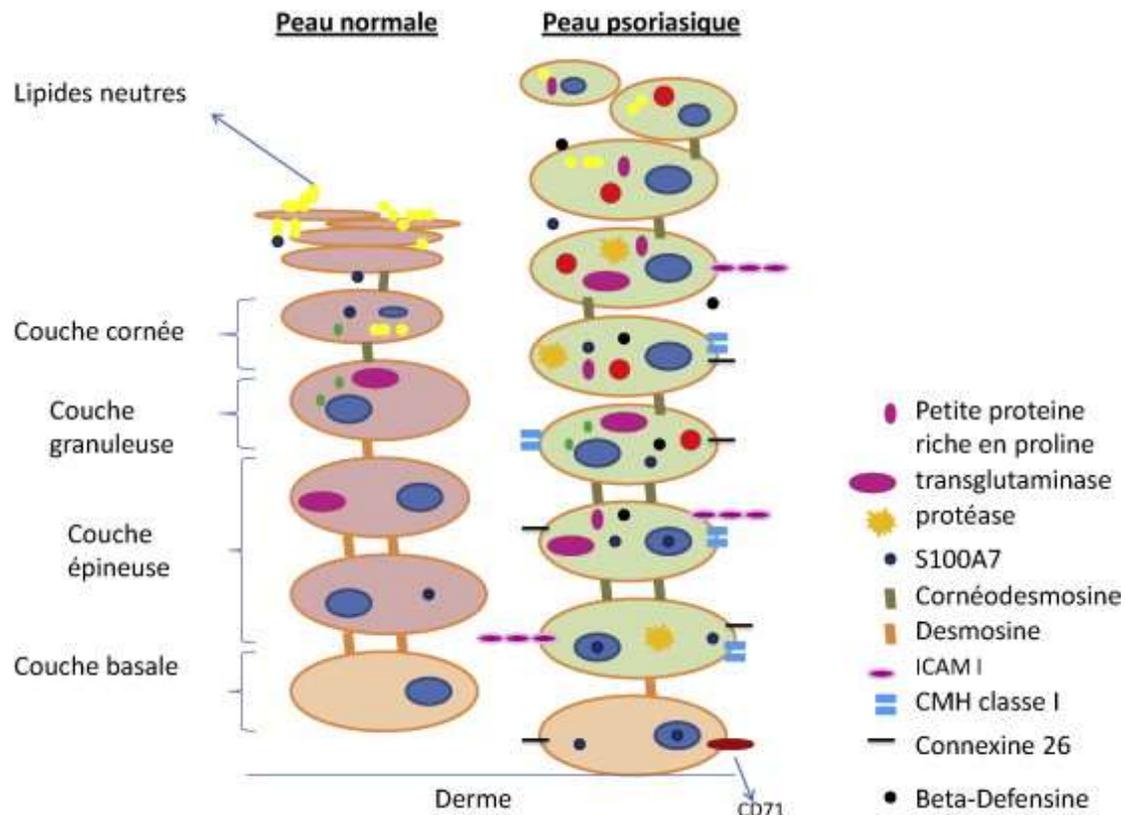


Figure 34 - Différences majeures entre le profil d'expression protéique de l'épiderme normal et de l'épiderme psoriasique [76]

Les complexes « peptide LL37 antimicrobien – ADN/ARN de l'hôte » peuvent également entraîner directement la maturation et l'activation des CDm. Une fois activées, les CDm migrent vers le ganglion lymphatique de drainage où elles entraînent la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs. Lors de ce processus, la production d'IL-12 et d'IL-23 par les CDm définit le type de la réponse immune en privilégiant chacune respectivement le développement de lymphocytes T autoréactifs effecteurs de type Th1 (producteur de $IFN\gamma$ et de $TNF\alpha$) et Th17 (producteur d'IL-17 et IL-22).

Ces cellules effectrices quittent le ganglion, circulent dans le sang et sont ralenties quand elles arrivent dans les capillaires cutanés par l'interaction entre des sélectines et des intégrines présentes à leur surface et celle de l'endothélium. Si lors de ce ralentissement ces cellules détectent la présence de chimiokines (notamment CCR6, CCR4 et CXCR3), elles quittent le compartiment sanguin et migrent dans la peau en fonction du gradient de ces chimiokines.

Les cellules T autoréactives prolifèrent et migrent dans l'épiderme, une autre étape-clé dans la pathogenèse du psoriasis. La prolifération des cellules T et leur migration dans l'épiderme précèdent l'apparition du psoriasis et sont essentielles pour le développement des changements caractéristiques épidermiques.

Des cellules T non conventionnelles, les cellules NKT, contribuent également au processus pathologique.

L'IL-22 induit une hyper-prolifération des kératinocytes (conduisant à l'acanthose typique), et à la fois l'IL-17 et l'IL-22 augmentent la production de peptide antimicrobien LL37.

La production accrue de LL37 peut à son tour conduire à l'activation continue du système immunitaire comme décrit plus haut. De ce fait, ces cytokines ne sont pas seulement à l'origine des changements typiques de l'épiderme, comme on le voit dans le psoriasis, mais aboutissent également à une boucle rétroactive auto-entretenu et à une chronicisation de la maladie.

Une autre cytokine centrale est le « Facteur de nécrose tumorale » (TNF), une cytokine qui joue un rôle important dans l'inflammation et qui est un produit final de la cascade inflammatoire des cytokines. En effet, les taux de TNF sont élevés dans le sérum et les plaques des patients souffrant d'un psoriasis actif ainsi que dans les articulations des patients avec arthrite psoriasique.

Une fois établie, la plaque de psoriasis est habituellement stable, ce qui suppose une activation chronique de l'immunité. Les mécanismes pourraient résulter de la persistance du signal d'activation, dont la nature exacte est inconnue. Les lymphocytes T de l'infiltrat étant pour l'essentiel de type effecteur mémoire, l'hypothèse d'un signal d'activation provenant de la présentation locale d'un antigène par des cellules dendritiques à des lymphocytes T spécifiques a largement été explorée. L'inhibition d'une étape clé de ce processus, l'interaction de molécules de co-stimulation, portées par les lymphocytes T et les cellules dendritiques a conduit au développement de nouveaux traitements.

c. Conclusion :

Les processus inflammatoires mis en jeu dans le psoriasis entraînent une hyperplasie et des troubles de la différenciation kératinocytaire, une hyperplasie vasculaire et un infiltrat leucocytaire riche en cellules dendritiques, en lymphocytes T et en polynucléaires neutrophiles qui caractérisent le phénotype psoriasique. L'interaction entre ces différentes populations cellulaires au sein de la peau conduit à perpétuer une inflammation locale au travers d'un cercle vicieux que les traitements actuels cherchent à rompre à différents niveaux.

5. Intérêt du ShK-186

Les anémones de mer (figure 35) font partie du phylum Cnidariae l'un des plus anciens ordres d'animaux venimeux. Comme beaucoup d'autres animaux venimeux, ils produisent un venin qui est un mélange complexe de petites molécules, de peptides et de protéines.



Figure 35 - *Stichodactyla helianthus* également appelée anémone soleil [78]

a. Histoire de la découverte du ShK

Stichodactyla helianthus est une espèce d'anémone de mer sessile qui utilise des neurotoxines puissantes pour se défendre contre son principal prédateur, le homard à épines. Le venin contient, entre autres composants, de nombreux peptides bloquant les canaux ioniques.

En 1995, un groupe de scientifique a isolé de *S. helianthu* (Sh) un peptide de 35 résidus bloquant les canaux potassiques (K^+) : ShK. La même année, William Kem et son collaborateur Michael Pennington synthétisèrent et plièrent ShK, et montrèrent qu'il bloquait les canaux potassiques voltage-dépendant neuronaux et lymphocytaires (KV1.3).

En 1996, Ray Norton a déterminé la structure tridimensionnelle de ShK. [79]

Les bloqueurs des canaux KV1.3 dans les lymphocytes inhibent de préférence l'activation de ces cellules et présentent donc un potentiel considérable en tant que produits thérapeutiques pour les maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques, le diabète sucré de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, la plupart des études sur le développement d'analogues de la toxine ShK en tant qu'agents thérapeutiques sont axées sur le ciblage des canaux ioniques KV1.3 dans les processus et les maladies auto-immunes. Plusieurs dérivés de ShK ont été développés pour améliorer leur sélectivité. Ainsi, ShK-Dap22 pourrait posséder un puissant effet de blocage des canaux des lymphocytes T, très sélectif, lorsque la Lys22 de ShK était remplacée par de l'acide diaminopropionique.

Le ShK-170, également appelé ShK-L5, contenant une extension de phosphotyrosine N-terminale, est un bloqueur puissant et sélectif. En particulier, il peut empêcher la neurotoxicité des microglies activées par les radiations.

En 2005-2006, George Chandy, Christine Beeton et Michael Pennington ont mis au point le ShK-170 et le ShK-186, bloqueurs sélectifs du Kv1.3.

En 2015 Peng et al. ont prouvé que ShK-170 supprimait la production induite par rayonnement des facteurs pro-inflammatoires interleukine (IL) -6, cyclooxygénase (COX) -2 et facteur de nécrose tumorale (TNF) - α par la microglie. De plus, ShK-170 inhibe la neurotoxicité induite par la microglie activée par rayonnement et favorise la neurogenèse en augmentant la prolifération de cellules progénitrices neurales. Cependant, il présentait des sous-produits d'hydrolyse et d'oxydation mineurs liés au pH, exacerbés par la hausse des températures.

Entre 2015 et 2017 ShK-186, maintenant appelé Dalazatide, a été soumis à des essais sur des êtres humains par Shawn Iadonato et Eric Tarcha, en tant que premier bloqueur Kv1.3 pour l'homme dans la maladie auto-immune.

b. Canal Kv1.3 voltage dépendant

i. Présentation

Les canaux potassique voltage dépendant représentent la classe la plus complexe de canaux ioniques, tant du point de vue fonctionnel que structural. Ils jouent un rôle dans la régulation de libération de neurotransmetteur, la fréquence cardiaque, la sécrétion d'insuline, l'excitabilité neuronale et dans la régulation de la réponse immunitaire.

Le canal Kv1.3 voltage-dépendant (figure 36) est exprimé dans les lymphocytes T et B.

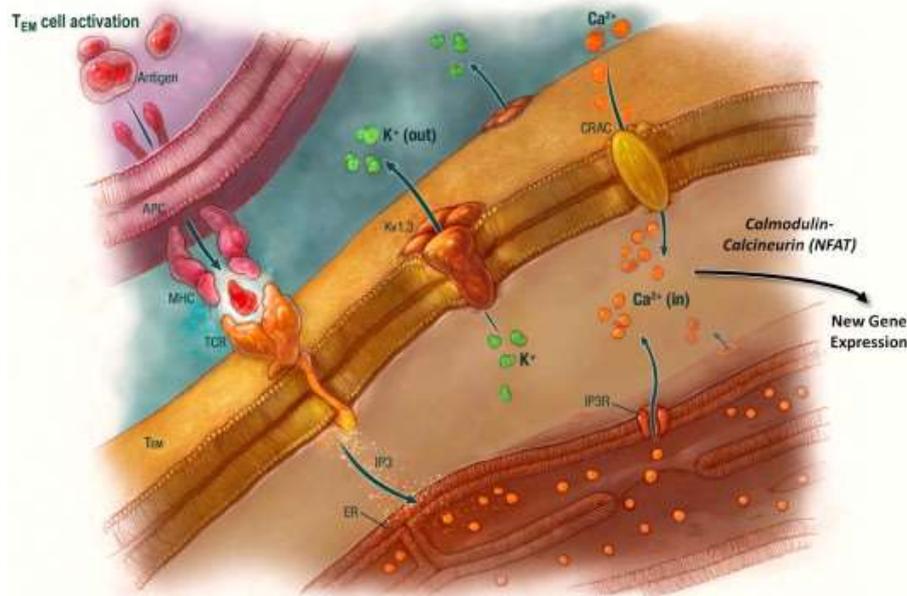


Figure 36 - Les canaux Kv1.3 permettent un flux sortant de K⁺ contrebalançant le flux entrant de Ca²⁺ dans les cellules. En haut à gauche de la figure se trouve une cellule présentatrice d'antigène (APC), qui présente l'antigène via le CMH au récepteur des cellules T (TCR) d'un lymphocyte T mémoires. Une cascade de signalisation est déclenchée, impliquant la production d'inositol triphosphate (IP3) et la libération des réserves de calcium du réticulum endoplasmique (RE). La cascade de signalisation calcique initie une nouvelle expression génique via la voie calmoduline – calcineurine. [80]

Tous les lymphocytes T expriment environ 300 canaux Kv1.3 par cellule, ainsi que 10 à 20 canaux K_{Ca}3.1 (activés par le calcium).

Lors de leur activation, les lymphocytes T naïfs augmentent l'expression du canal K_{Ca}3.1 à environ 500 canaux par cellule, tandis que les lymphocytes T mémoires augmentent l'expression du canal Kv1.3.

ii. Intérêt du blocage

La signalisation par le calcium est essentielle pour que les lymphocytes puissent activer, synthétiser et sécréter des cytokines (ou anticorps), migrer *in vivo* et proliférer. En empêchant la sortie d'ion K⁺ on empêche l'entrée d'ion calcium nécessaire à l'induction de la cascade d'activation.

Le blocage des canaux Kv1.3 dans les lymphocytes T mémoires supprime la signalisation du calcium, la production de cytokines (IFN_γ, IL-2) et la prolifération cellulaire. *In vivo*, les inhibiteurs de Kv1.3 paralysent les lymphocytes T mémoires au niveau des sites d'inflammation et empêchent leur réactivation dans les tissus enflammés. En revanche, les inhibiteurs de Kv1.3 n'affectent ni la mobilité, ni la motricité des ganglions lymphatiques des lymphocytes T naïfs, très probablement parce que ces cellules expriment le canal K_{Ca}3.1.

c. Action du ShK-186

ShK et ses analogues bloquent le pore du canal. Ils se lient aux quatre sous-unités du tétramère du canal K^+ en interagissant avec le « vestibule » peu profond situé à l'entrée extérieure du pore du canal. Ces peptides sont ancrés dans le vestibule externe par deux interactions clés. Le premier est Lys22, qui dépasse et obstrue le pore du canal comme un « bouchon de liège dans le goulot d'une bouteille » et bloque le passage des ions potassium à travers le pore du canal. Le second est le Tyr23 voisin, qui, avec Lys22, forme une « dyade fonctionnelle » nécessaire au blocage de canaux (figure 37).

De nombreux peptides bloquant les canaux K^+ contiennent une telle dyade composée d'une lysine et d'un résidu aromatique ou aliphatique voisin. Certains peptides bloquant les canaux K^+ n'ont pas la dyade fonctionnelle, mais même dans ces peptides, une lysine bloque physiquement le canal, quelle que soit la position de la lysine dans la séquence peptidique. Des interactions supplémentaires ancrent ShK et ses analogues dans le vestibule externe et contribuent à la puissance et à la sélectivité. [79][81]

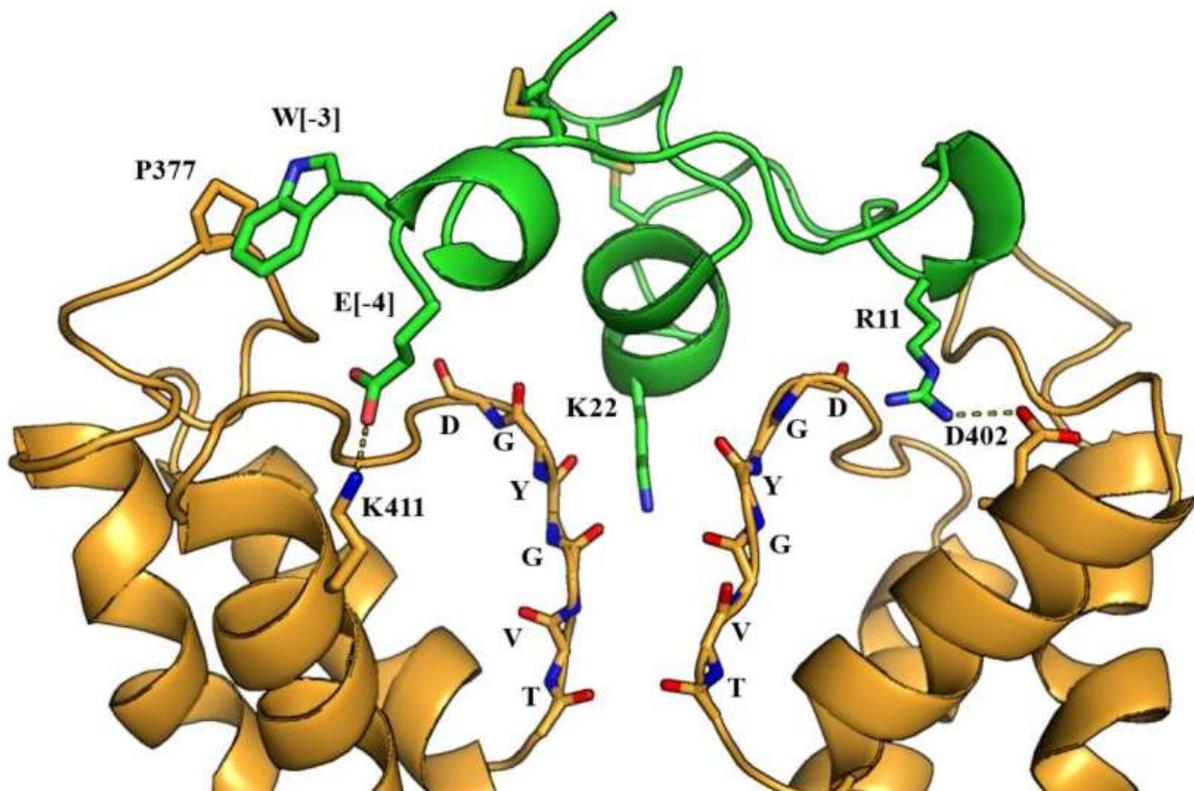


Figure 37 - Configuration d'amarrage de EWSS-ShK (analogue structural de la shK-186) sur Kv1.3. Par souci de clarté, seules deux des quatre sous-unités Kv1.3 du tétramère sont représentées. Lys22 apparaît en saillie dans le pore et interagit avec le filtre de sélectivité du canal.[81]

d. Résultats

La Dalazatide (ShK-186) fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase I pour le traitement de maladies auto-immunes et notamment pour le psoriasis (24 patients). L'essai clinique de phase I, contrôlé par placebo, a montré que le traitement par la dalazatide était bien toléré sans événement indésirable grave.

Cette étude a montré que ShK-186 administrée deux fois par semaine par injection sous-cutanée entraîne une réduction significative du score PASI au bout d'un mois de traitement. Ces patients ont également présenté des taux plasmatiques réduits de multiples marqueurs d'inflammation et diminution de l'expression de des lymphocytes T mémoire. Il est le premier inhibiteur de Kv1.3 à être testé dans un essai clinique de maladie auto-immune. [82]

Des millions de personnes dans le monde souffrent de maladies auto-immunes. Les immunomodulateurs tels que le méthotrexate, les anticorps monoclonaux (natalizumab (TYSABRI dans la SEP), infliximab (REMICADE, FLIXABI, INFLECTRA dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie de crohn/rectocolite hémorragique, Spondylarthrite ankylosante et psoriasis), l'acétate de glatiramère (COPAXONE dans la SEP), les antagonistes du TNF (étanercept (ENBREL, BENEPALI, ERELZI), infliximab) et les stéroïdes ont considérablement amélioré la gestion de ces maladies, mais ils peuvent provoquer une immunosuppression généralisée avec apparition d'infections opportunistes et un risque accru de tumeurs. Les bloqueurs de canaux Kv1.3, tels que ShK et ses analogues sélectifs, représentent une nouvelle classe de composés immunomodulateurs présentant un risque moins élevé d'induction d'une immunosuppression généralisée, car ils ciblent préférentiellement les lymphocytes T mémoires CCR7- impliqués dans les maladies auto-immunes, avec peu ou pas d'effet sur les lymphocytes T CCR7 + naïfs. [83]

Les résultats de la dernière décennie indiquent que les canaux Kv1.3 jouent un rôle dans la régulation de la sensibilité périphérique à l'insuline et du métabolisme du glucose. En plus de leur application potentielle en tant qu'immunomodulateurs, ShK et ses analogues pourraient donc s'avérer efficaces pour le traitement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

VII. Le venin du monstre de Gila

Heloderma suspectum, également appelé monstre de Gila, est le seul lézard venimeux connu d'Amérique du nord, sa taille pouvant atteindre 60 centimètres. La morsure du monstre de Gila n'est normalement pas mortelle pour l'homme, mais il est difficile de lui faire lâcher prise quand il a mordu, ses dents étant légèrement recourbées vers l'arrière.

Il produit son venin dans des glandes salivaires modifiées situées dans la mâchoire inférieure, contrairement aux serpents dont le venin vient de la mâchoire supérieure. Il ne possède aucun mécanisme permettant d'injecter ce venin. Ce dernier est présent sur les dents par la mastication et passe à sa victime lors d'une morsure par simple capillarité. Du fait de sa lenteur, le venin sert à immobiliser les proies.[17]

Au début des années 1990, on a découvert dans son venin un nouveau peptide potentialisant la libération d'insuline analogues du GLP-1 humain. Une nouvelle classe d'antidiabétique appelée incrétino-mimétique a donc été découverte. Le premier représentant de cette classe est l'exenatide, agent mimant l'hormone incrétine glucagon-like peptide 1 (GLP-1), qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché américain par la Food and Drug Administration depuis le 25 avril 2005 et a reçu l'autorisation sur le marché européen le 20 novembre 2006.

1. Rappel sur les incrétones

La notion d'incrétine est ancienne. Elle est basée sur l'observation qu'une administration de glucose par voie orale aboutit à une élévation de la glycémie moins importante et une sécrétion d'insuline plus ample que la même administration de glucose par voie intraveineuse. L'effet incrétine correspond donc à une activité hormonale intestinale capable de stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas. C'est l'ingestion de nutriments qui stimule la sécrétion des incrétones.[84]

a. Histoire de la découverte des incrétones

L'idée que des substances produites par la muqueuse intestinale pouvaient stimuler les sécrétions pancréatiques date de 1902, à la suite des travaux de William Maddock Bayliss (1860-1924) et Ernest Henry Starling (1866-1927). Ces physiologistes eurent l'idée de refaire les expériences d'Ivan Pavlov, futur prix Nobel de Médecine en 1904, qui considérait que les sécrétions digestives étaient sous le contrôle exclusif du nerf vague. Après avoir sectionné les nerfs du duodénum et du jéjunum d'un chien brun, tout en préservant la vascularisation, ils découvrirent que l'introduction d'acide dans l'intestin – afin de mimer le chyme gastrique – provoquait la sécrétion de suc pancréatique. Ils en déduisirent que ce phénomène était la conséquence d'un réflexe de type chimique, et non d'un signal nerveux. [85]

C'est ainsi que naquit la « sécrétine », en même temps que le concept de médiateur chimique. Comprenant que ce mécanisme avait une portée plus générale et qu'un tissu pouvait sécréter une substance agissant à distance par voie sanguine sur un autre organe, Starling créa, en 1905, le terme « hormone », en s'inspirant du grec ancien « hormaio » (« j'excite »), et en utilisant le suffixe « one » communément employé en chimie.

La mise au point du principe du dosage radio-immunologique (RIA) en 1960, va révolutionner l'endocrinologie fondamentale et clinique. La possibilité de doser les hormones comme l'insuline, donne un nouvel élan aux recherches. Le dosage de l'insuline a montré que l'insulino-sécrétion induite par l'administration de glucose per os était plus ample qu'après une administration intraveineuse.

Les dosages radio-immunologiques ont permis de mettre en lumière le rôle insulino-gène du passage intestinal des aliments. L'insulino-sécrétion induite par une même charge de glucose est de 30 à 40 % inférieure lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse par rapport à ce

qui est observé après une administration par voie orale (figure 38), ce qui suggère l'existence d'un facteur amplificateur de l'insulino-sécrétion d'origine intestinale ou hépatique. La confirmation d'une riposte insulinique nettement plus importante après une charge orale de glucose chez des sujets contrôles, obèses, ou atteints de diabète de type 2 (DT2), a établi la réalité des gluco-incrétones d'origine digestive participant à la sécrétion d'insuline en sus de l'hyperglycémie. Il ne restait plus qu'à identifier le ou les protagoniste(s) en cause.

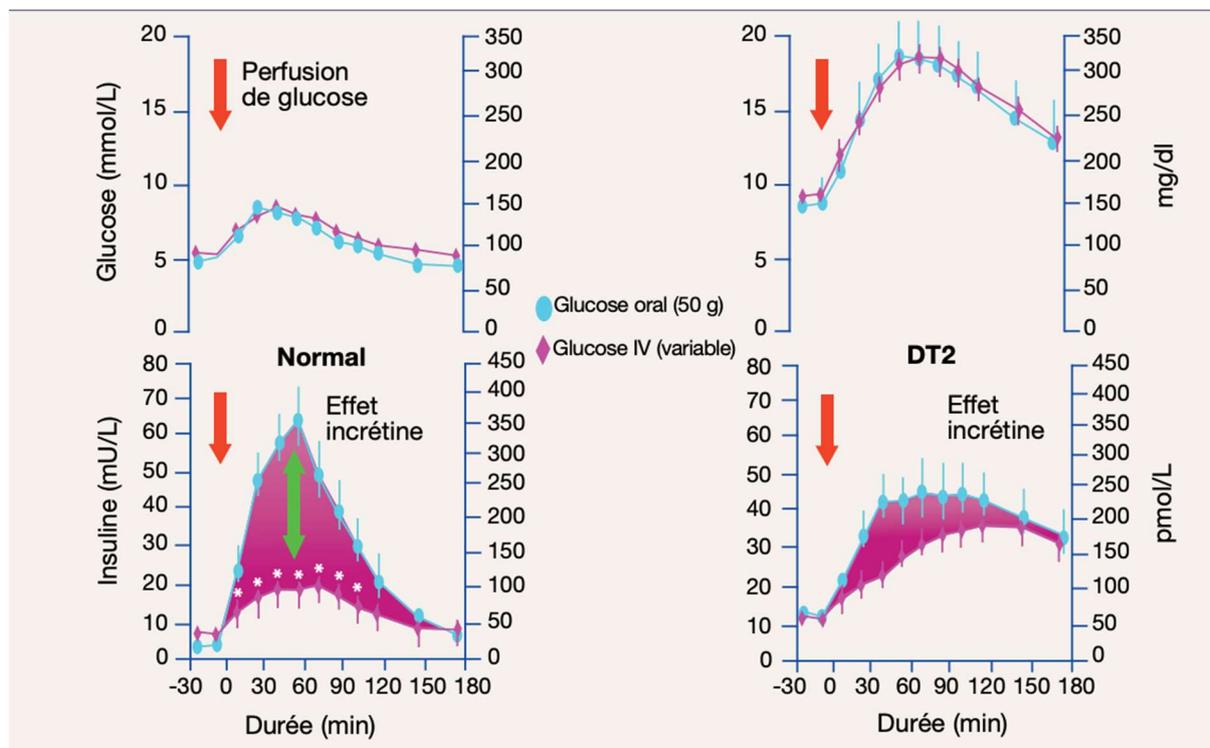


Figure 38 - Effet incrétine[86]

La première incrétine isolée, en 1970, à partir de la muqueuse d'intestin grêle de porc a été le Gastric inhibitory polypeptide (GIP), ainsi nommé pour sa capacité à inhiber la sécrétion gastrique acide chez le chien lorsqu'il est administré à doses pharmacologiques. Plus tard, il a été débaptisé en Glucose dependent insulintropic polypeptide, tout en conservant l'acronyme GIP, puisqu'il était capable de potentialiser à des doses physiologiques l'insulinosécrétion induite par une hyperglycémie, ce qui en faisait typiquement une gluco-incrétine. Ce polypeptide sécrété par les cellules K de la partie supérieure du grêle ne rendait cependant pas compte de la totalité de l'effet gluco-incrétine, puisque la suppression de l'activité du GIP par immuno-neutralisation n'abolissait pas l'effet chez l'animal, et que la résection de l'iléon chez l'homme s'accompagnait d'une nette réduction de l'effet incrétine, alors que les taux circulants du GIP étaient préservés. Une autre hormone peptidique serait donc responsable de l'essentiel de l'effet incrétine.

C'est à la suite du clonage et du séquençage du gène du pro-glucagon, en 1983, qu'a été découverte la deuxième incrétine, le glucagon-like peptide de type 1 (GLP-1). En plus du glucagon, le gène du pro-glucagon code également pour deux peptides additionnels, le GLP-1 et le GLP-2, présentant une forte homologie avec le glucagon. À la suite de plusieurs expérimentations, la séquence 7-37 du GLP-1 produit par les cellules L de l'intestin en réponse à l'ingestion de nutriments s'est avérée être la substance insulino-trope la plus puissante connue à ce jour, n'agissant toutefois que sur la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Le GLP-2, quant à lui, est un important facteur de croissance gastro-intestinal.

L'isolement des incrétines, plusieurs décennies après que leur utilisation à des fins thérapeutiques dans le DT2 ait été envisagée, autorisait le passage de la phase biologique à la phase clinique. La réalité de l'action insulinothérapeutique du GLP-1 supprimant les excursions hyperglycémiques post-prandiales a été confirmée chez des sujets non diabétiques et DT2 soumis à des perfusions multiples, nécessaires en raison de la demi-vie brève du GLP-1 natif, de l'ordre de 1 à 2 minutes. L'injection continue pendant 6 semaines de GLP-1 natif ou d'un placebo au moyen d'une pompe à insuline à des volontaires atteints de DT2 entraîne une diminution moyenne de près de 1 g/L de la glycémie, et de 1,3 % de l'HbA1c, ainsi qu'une perte de poids de 2 kg, sans effets indésirables notables aux doses utilisées, une fois passé le cap des nausées et des vomissements lors des premiers jours de traitement. Toutefois, pour envisager un traitement acceptable en regard des contraintes cliniques, il restait à développer des analogues du GLP-1 plus stables dans le temps.

b. Les incrétines

Les deux incrétines exerçant un effet insulinothérapeutique chez l'homme sont le :

- Glucose-dépendant insulinothérapeutique polypeptide (GIP). Peptide de 42 acides aminés produits par les cellules K du duodénum et du jéjunum
- Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), que nous détaillerons plus loin, est un peptide produit par les cellules L de l'iléon par un mécanisme de clivage protéolytique de la molécule de pré-pro-glucagon. Deux formes sont biologiquement actives : le GLP-1 (7-37) et le GLP-1 (7-36). La forme GLP-1 (7-36) représente environ 80 % du GLP-1 circulant. Chez les diabétiques de type 2, la concentration de GIP est normale, mais son effet est altéré, alors que la concentration de GLP-1 est diminuée, mais son effet insulinothérapeutique conservé. Ce peptide est donc considéré comme un médicament potentiel dans le diabète de type 2. Le GLP 1 agit à la fois au niveau pancréatique et extrapancréatique. [87]

Lors de l'ingestion d'un repas les deux peptides sont sécrétés dans le liquide interstitiel puis déversés dans la circulation, où ils sont très rapidement métabolisés par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Elle clive la partie N-terminal du GIP et du GLP-1 en métabolites inactifs (GLP-19-36 et GIP3-42). La demi-vie du GLP-1 dans la circulation est très courte de 60 à 90 secondes du fait de la dégradation rapide de la molécule.

Le GIP et le GLP-1 se lient à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires présent à la surface des cellules β des îlots de Langerhans. Ces récepteurs sont distribués dans les cellules β du pancréas, dans le rein, le cœur, l'estomac et le cerveau.

Compte tenu de l'altération de l'incrétine GIP dans le diabète de type 2, nous nous intéresserons ici au GLP-1 (analogue de l'exendine-4 naturelle trouvé chez le monstre de gila).

2. Actions du GLP-1

a. Actions pancréatiques

- Effet insulinothrompe glucose dépendant : Au niveau de la cellule β pancréatique le GLP 1 se lie à des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G. L'effet insulinothrompe de cette hormone n'est observé qu'en présence de concentrations de glucoses égales ou supérieures à la normoglycémie. Les récepteurs du GLP 1 sont couplés à l'activation de l'adénylate-cyclase et à la production d'AMP cyclique. L'augmentation d'AMPc intracellulaire stimule la voie de signalisation du glucose, notamment par l'activation de la protéine kinase A.
- Inhibition de la sécrétion de glucagon ce qui conduit à une production réduite de glucose hépatique. L'inhibition de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 représente un mécanisme important pour la régulation de la glycémie, surtout lorsqu'elle est élevée. En effet, chez les patients diabétiques de type 1, l'administration de GLP-1 diminue la glycémie suggérant que ce dernier inhibe bien la production hépatique du glucose induite par le glucagon. [88]
- Augmentation de la masse cellulaire β : Le GLP 1 a également un rôle important dans l'augmentation de la masse cellulaire β en favorisant la néogenèse à partir des précurseurs et la prolifération des cellules β des îlots. [89]
- Rôle anti-apoptotique : Il protège les cellules β de l'apoptose provoquée par la glucolipototoxicité ou par les cytokines[89]

b. Actions extrapancréatiques

- Ralentissement de la vidange gastrique : Cet effet dépend de l'intégrité du nerf vague, indiquant que le GLP 1 agit probablement grâce à sa reconnaissance par le système nerveux autonome. La conséquence de ce ralentissement est une diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal et donc une réduction des oscillations glycémiques post-prandiale.[90]
- Diminution de la prise alimentaire : Des neurones producteurs de GLP 1 ont été identifiés dans le tronc cérébral et projettent des axones dans l'hypothalamus. Des récepteurs spécifiques du GLP 1 sont retrouvés dans l'hypothalamus au niveau du noyau para ventriculaire et dans le noyau central de l'amygdale. Des injections intracérébroventriculaires de GLP 1, chez le rat, activent ces neurones hypothalamiques. Une diminution de la prise alimentaire est alors constatée. Chez les rats, des injections d'un analogue stable du GLP 1, l'Exandine-4 permettent une réduction du poids, de la masse grasse et une amélioration de la tolérance au glucose. Ces effets sont probablement secondaires à la réduction de la vidange gastrique et à une modification de l'activité de circuits neuronaux centraux contrôlant la prise alimentaire[91].

c. Résumé

L'ensemble des actions du GLP 1 est résumé figure 39.

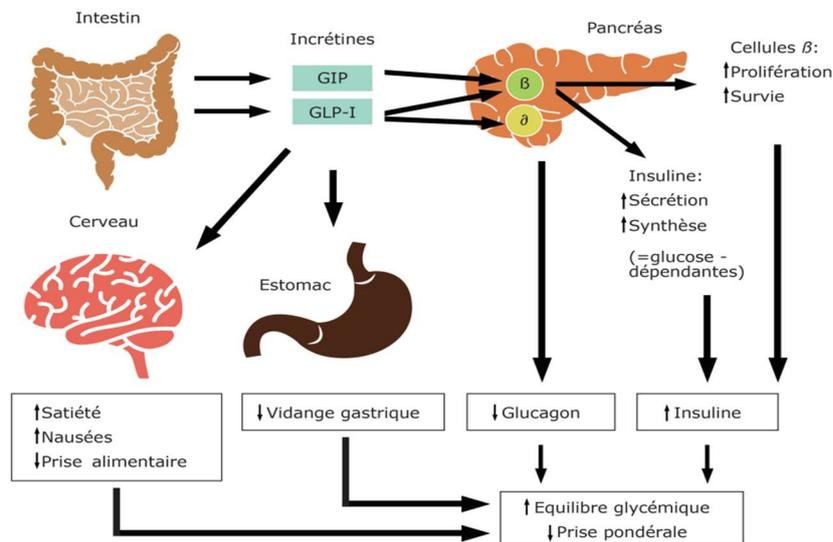


Figure 39 - Effets des incrétines GIP et GLP-1 [92]

3. Découverte fortuite du premier analogue du GLP-1, l'exendine-4

On a pu constater que le venin des lézards *heloderma suspectum* et *heloderma horridum* produit une augmentation dose dépendante de l'APMc et la libération d'amylases des acini pancréatiques du cobaye tout comme le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). Cependant aucune trace de VIP n'a été détecté dans ces venins par radioimmunoanalyse.

Le venin de ces Hélo dermatidés contient donc un peptide sécrétagogue qui est structurellement lié mais distinct du VIP. On a donc pu identifier ces peptides : hélospectine (dans le venin de *heloderma horridum* et *heloderma suspectum*) et hélo dermines (dans le venin de *heloderma suspectum*).

Comme hélospectines et hélo dermines sont des membres de la famille glucagon / sécrétine / VIP que tous contiennent un résidu d'histidine en position 1, les venins ont été criblé chimiquement pour découvrir d'autres peptides de la même famille. Cela a conduit à l'isolement du peptide exendine-3 du venin de *Heloderma horridum*. (43% d'homologie avec le glucagon et 50% d'homologie avec le GLP-1 humain) et par la suite d'un peptide très étroitement lié, exendine-4, du venin de *Heloderma suspectum*.

Peu après la découverte et le séquençage de l'exendine-4, on a recherché des peptides existant chez les mammifères interagissant avec le même récepteur que celui de l'exendine-4. Ainsi le GLP-1 qui présente la plus grande homologie structurale avec l'exendine-4 était le meilleur candidat comme on le voit figure 40.

L'exendine-4 contenue dans la salive du monstre de Gila possède plusieurs des actions hypoglycémiantes du GLP-1 humain et a une haute affinité pour son récepteur, est résistante à l'action de la DPP-4 (probablement parce que l'alanine en 2^{ème} position de GLP-1 (7-36) est remplacée par une glycine), et n'est pas excrétée de façon active par le rein, ce qui lui confère une demi-vie de plus de 30 minutes. Administré par voie parentérale, l'exendine-4 agit comme un agoniste du récepteur du GLP-1 et amplifie de façon gluco-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques. Cet analogue synthétique de l'exendine-4, l'exénatide (Byetta®) possède, de surcroit, chez le rat Zucker, un effet intéressant sur la consommation alimentaire et le poids.



Figure 40 - Séquences en acides aminés de l'Exendin-3, de l'Exendin-4 et du GLP-1. En jaune figure les homologies de séquences[93]

Les résultats des premiers essais thérapeutiques de phase 2, menés versus placebo chez des sujets DT2 traités par metformine sont conformes aux attentes. Il s'en suit un développement clinique complet, et l'exénatide, premier agoniste lent du récepteur du GLP-1 (GLP1-RA), administré à raison de 2 injections sous-cutanées quotidiennes, s'ajoute alors à la panoplie des traitements du diabète autorisés par la FDA, dès avril 2005 (Byetta®), puis est approuvé par l'EMA en novembre 2006, et commercialisé en France au printemps 2007.

Puis, a suivi le liraglutide (Victoza®) en 2009, un peptide synthétique analogue du GLP-1 humain (homologie de 97 %). Il est obtenu en modifiant deux acides aminés, avec acylation de l'un d'eux par un acide gras (acide palmitique), ce qui permet une capacité d'auto-agrégation augmentée et permet donc une absorption lente permettant ainsi d'avoir une libération prolongée, une forte liaison covalente à l'albumine et une meilleure stabilité vis-à-vis de la DPP4. Sa demi-vie est d'environ 13 heures, ce qui, combinée à sa résistance accrue à la DPP-4, permet de se lier et activer le récepteur du GLP-1, avec une durée d'action de 24 h, permettant son administration sous-cutanée une fois par jour.

Depuis, de nombreux autres GLP1-RA injectables ont été développés, dont plusieurs ont été approuvés par la FDA et par l'EMA. On distingue

- les agonistes synthétiques du GLP1-RA, dérivés de l'exendine-4 (suffixe -énatide) comme l'exénatide simple [BYETTA®] ou à libération prolongée [BYDUREON®] ;
- les analogues synthétiques du GLP-1 humain (suffixe -glutide) comme liraglutide [VICTOZA®, XULTOPHY®] et dulaglutide [TRULICITY®], dont certains s'administrent en injection sous-cutanée hebdomadaire.

Les recherches actuelles, ambitieuses, portent sur des molécules modifiées de manière à les rendre plus résistantes à la DPP-4 et à prolonger leur durée d'action tout en améliorant leur tolérance digestive et leurs effets sur la glycémie et sur les centres de la satiété. Ces molécules sont des analogues synthétiques du GLP-1 humain (séماغlutide), ou des analogues du GLP1-RA à administration mensuelle (langlénatide).

Certaines recherches portent également sur des associations fixes insuline basale/agoniste GLP1-RA, voire agoniste GLP1-RA/analogue du glucagon, ainsi que sur des formulations non injectables, tel ICTA 650 (de l'exénatide contenu dans un implant sous-cutané le délivrant pendant une période de 6 mois, actuellement en phase 3 de développement clinique), ou les

nombreuses tentatives de GLP1-RA délivré par voie orale, nasale, transdermique, ou pulmonaire (inhalations).[85]

La salive du monstre de Gila contient également une substance chimique, la Gilatide, qui, chez le rat, améliore la mémoire et les facultés d'apprentissage. Plusieurs entreprises ont alors tenté d'en faire un remède contre la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie ou encore le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Cependant toutes ces tentatives, datant des années 2000, se sont révélées infructueuses. [94]

VIII. Utilisation des venins en homéopathie

De nos jours l'homéopathie trouve de plus en plus d'adeptes et est perçue comme une médecine alternative naturelle aux médicaments allopathiques. Elle fût fondée par Samuel Hahnemann à la fin du XVIII^{ème} siècle. Elle repose sur trois principes : la similitude, l'infinésimalité et l'individualisation des cas.

Minéraux, végétaux ou animaux sont les constituants de la matière médicale homéopathique. Les animaux venimeux ainsi que leurs toxines y tiennent donc une place. [95]

1. Principe de similitude ou la loi des semblables

Une maladie est soignée par une substance qui, administrée à un individu sain, provoque des symptômes identiques à ceux qui se manifestent chez le malade. Ainsi les semblables se guérissent par les semblables, contrairement à l'allopathie, qui utilise une substance médicamenteuse pour lutter contre un symptôme. Ainsi, si un individu en bonne santé est piqué par une abeille, il va ressentir une douleur vive, suivie d'un œdème avec sensation de brûlure que l'on peut soulager en appliquant une compresse froide. Par analogie, devant un malade souffrant de douleur articulaire brûlante, accompagnée d'un œdème et calmée par le froid, l'homéopathie aura tendance à prescrire Apis mellifica pour le soulager.

2. Principe d'infinésimalité

Hahnemann se rend vite compte que de nombreuses substances sont trop toxiques pour être administrées à dose pondérale. Il décide donc de les donner en doses infimes, après les avoir diluées et dynamisées plusieurs fois, selon le principe *Primum non nocere* (d'abord ne pas nuire). Il capte ainsi l'énergie du remède, tout en évitant les effets indésirables.

3. Principe de globalité

Contrairement à l'allopathie, qui se focalise sur les symptômes, l'homéopathie s'intéresse plus au malade dans sa globalité. Au-delà des symptômes, elle prend en compte la façon dont ils s'expriment chez le patient. Elle ne soigne donc pas une maladie mais plutôt un malade.

Le venin de serpent a fait son entrée dans la matière médicale homéopathique en 1828 grâce à un jeune homéopathe Constantin Hering qui a établi la pathogénésie (ensemble des signes développés lors de l'administration d'une substance chez un individu sain) de la morsure du serpent *Lachesis muta* qui appartient à la famille des Vipéridés. Lors de la préparation du venin, Hering développe divers troubles tels qu'un resserrement du cou, une anxiété, une insomnie, une logorrhée et une jalousie. Compte tenu de cette pathogénésie, la souche obtenue à partir de ce venin sera donc utilisée pour le traitement des troubles liés à la ménopause, pour les bouffées de chaleurs, les troubles du sommeil, l'angine.

Voici quelques exemples de différents remèdes homéopathiques issus des venins référencés dans la pharmacopée homéopathique. [96]

4. Exemples de souches homéopathiques issues de venin

a. *Bothrops lanceolatus* [97]

i. Origine et description

Le *Bothrops* fer de lance est une espèce brésilienne. La souche est constituée par le venin lyophilisé et contient des enzymes telles que la hyaluronidase, la phospholipase A2 et des protéases à activité procoagulante.

ii. Indications principales

Le remède est indiqué pour :

- les problèmes de cardiologie-angiologie ;
- les thromboses : relais des anticoagulants des phlébites, coronarites, infarctus du myocarde ;
- les suites de thromboses cérébrales, hémiplégie droite avec aphasie ;
- les hémorragies veineuses hypocoagulables.

b. *Crotalus horridus* [97]

i. Origine et description

Le crotale des bois se rencontre dans les endroits rocheux de l'Amérique du Nord et de l'Amérique Centrale où il vit dans les brousses touffues. Il peut mesurer jusqu'à 2 mètres et porte à l'extrémité de sa queue brune un organe constitué d'une série d'écaillés volumineuses, coniques, formant des grelots mobiles. La souche est constituée par le venin lyophilisé et contient de la crotoxine qui est une toxine à forte activité neurotoxique ; des enzymes inhibitrices de la coagulation ; une enzyme thrombine-like ; une sérine protéase qui est un puissant activateur plaquettaire ; ainsi que du zinc en teneur élevée.

ii. Indications principales

Le remède est utilisé en :

- ORL, pour les épistaxis persistantes ;
- Gynécologie, pour les hémorragies utérines ;
- infectiologie, pour les formes hémorragiques des maladies infectieuses (dengue, fièvre jaune, leptospirose ictéro-hémorragique).

c. *Lachesis mutus* [97]

i. Origine et description

Serpent jaunâtre ou rosé sur sa face dorsale. Il se rencontre dans les forêts vierges surtout celles bordant les grands fleuves d'Amérique Centrale ou d'Amérique du Sud. Il se déplace silencieusement et possède une fossette sensible aux infrarouges. La teinture mère est composée du venin et contient des éléments minéraux tels que le sodium, le potassium, le zinc et le calcium ; des enzymes protéolytiques telles que la phospholipase A2, la clotase, l'enzyme à activité thrombine-like ; de la bradykinine ; ainsi que de l'acétylcholine.

ii. Indications principales

Le remède est utilisé en :

- Gynécologie :
 - Syndromes prémenstruels ;
 - Dysménorrhées, oligoménorrhées, spanioménorrhées (espacement des cycles), aménorrhées secondaires ;

- Ménopause ;
- Infectiologie : Etats infectieux et suppurations aiguës ;
- Proctologie : Hémorroïdes pourpres, très douloureuses ;
- Oto-rhino-laryngologie :
 - Rhinites allergiques périodiques ou apériodiques évoluant en alternance ou en concomitance avec d'autres pathologies qui diminuent d'intensité ou disparaissent pendant les phases de rhinorrhée ;
 - Rhinites allergiques débutant à la ménopause ;
 - Sinusites caractérisées par la survenue de douleurs à l'arrêt de la rhinorrhée
 - Otites moyennes aiguës ;
 - Angines non streptococciques évoluant de gauche à droite ou se localisant à gauche ;
- Trouble du comportement :
 - Modifications de l'humeur et du comportement ;
 - Crises de jalousie chez le jeune enfant ;
 - Alcoolisme ;
- Dermatologie :
 - Acnés rosacées ;
 - Eczémas caractérisés par un érythème hypersensible au toucher avec intolérance au contact des vêtements ;
 - Ulcères variqueux dont les lésions livides, hypersensibles au toucher et à bords bleuâtres, saignent facilement ;
- Pneumologie : Asthme ;
- Endocrinologie : Dysthyroïdies ;
- Autres indications :
 - Insolations ;
 - Céphalées et migraines soulagées par une épistaxis.

d. *Naja tripudians* [97]

i. Origine et description

Le serpent à lunette, encore appelé « cobra indien », est un reptile extrêmement venimeux. Il se rencontre dans le Sud-Est asiatique et aux Philippines. La souche est constituée par le venin et contient des toxines à activité curaro-mimétique ; des toxines de membrane à activité cytolytique ; une cardiotoxine ; des enzymes telles que la phospholipase A2 et l'acétylcholinestérase ; des nucléotides ; ainsi que des oligo-éléments tels que le zinc, le fer et le cuivre.

ii. Indications principales

Le remède est utilisé en cardiologie pour :

- Les dyspnées d'effort chez les sujets âgés ;
- Les valvulopathies.

e. *Vipera redi* [97]

i. Origine et description

La vipère aspic est une espèce commune en Europe méridionale avec une tête très triangulaire. La partie utilisée est le venin. Celui-ci contient des éléments minéraux ; des glucides, des lipides, des amines (sérotonine) ; des enzymes telles que la phospholipase, des

enzymes procoagulantes, des hyaluronidases, des phosphoestérases oxydoréductrices ; ainsi qu'une toxine hémolytique et coagulante.

ii. Indications principales

Le remède est utilisé en phlébologie pour :

- Les phlébites des veines superficielles ;
- Les symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (varices, varicosités, jambes lourdes, insuffisance veinolymphatique de la grossesse) ;
- Les purpuras, ecchymoses, pétéchies.

f. Elaps corallinus [98]

i. Origine et description

L'Elaps corallinus est un remède homéopathique fabriqué à partir du venin du Serpent corail (*Micrurus collaris*) qui vit en Amérique du Sud. Le venin est très toxique provoquant une paralysie du système respiratoire et nerveux, des saignements noirs par tous les orifices et une sensation de froid intense.

ii. Indications principales

Le remède est utilisé en :

- ORL :
 - Rhume, rhinite chronique avec sécrétions de mauvaise odeur et croûtes verdâtres et fétides.
 - Catarrhe nasal chronique aggravée au froid humide.
 - Ozène.
 - Otite chronique suppurée avec écoulements de mauvaise odeur.
 - Otites compliquées, cholestéatome.
- Divers
- Hémiplégie,
- Hémorragie cérébrale avec affaiblissement et prostration.
- Hémorragies de sang noir chez une personne très affaiblie.

Conclusion

Le règne animal est riche d'un peu plus 170 000 espèces venimeuses ou vénéneuses. Chaque venin contenant plusieurs centaines de molécules, on estime à environ 40 millions le nombre de de toxines que cela représente. Les recherches récentes, notamment le projet VENOMICS, nous font penser que près de la moitié de ces molécules nous sont aujourd'hui inconnues. De plus elles agissent en général rapidement, n'entraîne quasiment aucun effet secondaire et n'influe que sur une seule voie de l'organisme. Les venins représentent donc une source quasi inépuisable de candidats idéaux pour être les médicaments de demain.

Grâce à des techniques toujours plus évoluées, les scientifiques sont aujourd'hui capables d'identifier chaque molécule d'un venin, de repérer les plus intéressantes et de s'inspirer de leur structure pour en synthétiser d'autres qui, si elles passent les essais cliniques, deviendront de nouveaux médicaments. Ce processus est long (plus de dix ans) et n'en est qu'à ses débuts, mais plusieurs de ces molécules sont aujourd'hui des médicaments incontournables, tandis que d'autres, prometteuses, sont actuellement en essai clinique (figure 41).

Parallèlement à cela, l'étude des venins a permis de nombreuses avancées en biologie comme la découverte de la structure de l'ADN, ainsi qu'une connaissance bien plus approfondie des récepteurs à l'acétylcholine, des canaux potassiques, et de leurs rôles dans certaines pathologies (Parkinson, Alzheimer).

L'étude des venins a également donné lieu à de nouveaux outils de diagnostic comme le test de la reptilase pour détecter une anomalie de coagulation, ou encore la botrocétine qui permet de diagnostiquer plusieurs maladies hémorragiques d'origine génétiques comme la maladie de von Willebrand.

Enfin, les venins semblent se frayer un chemin en cosmétologie puisque deux toxines, Walgerine-1 (*Tropidolaemus wagleri*) et μ -CnIIIC (*Conus consors*) présentent des effets similaires à ceux de la toxine botulique.

Depuis des millénaires, l'Homme utilise en médecine des venins d'animaux « bruts » pour combattre des symptômes variés. Cependant cela ne fait qu'une quarantaine d'années que nous sommes capables d'isoler certaines molécules de ces venins. Enfin, ce n'est que très récemment que la recherche scientifique et l'industrie pharmaceutique ont engagé des moyens conséquents dans cette voie. Les résultats récents n'ont fait que confirmer le potentiel exceptionnel des venins en pharmacologie et il y a fort à parier que les moyens engagés ne cesseront d'augmenter dans les décennies à venir, apportant avec eux leur lot de découvertes potentiellement révolutionnaires.

« *C'est la nature qui guérit les malades.* »

Hippocrate

« *L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit.* »

Voltaire

Name	Peptide	Species	Target/ related protein	Disease	Clinical stage	Company
Synthetic/modified venom peptides						
Prialit™ (SNX-111, Ziconotide)	ω-Conotoxin MW/IIA	<i>Conus magus</i>	Voltage-Gated Ca ²⁺ Channels Ca _v 2.2	Severe chronic inflammatory and neuropathic pain associated with cancer and AIDS	Granted FDA Approval (Dec. 2004)	Elan Corporation (www.elan.com)
AM336	ω-Conotoxin CVID	<i>Conus catus</i>	Voltage-Gated Ca ²⁺ Channels Ca _v 2.2	Severe chronic pain associated with cancer	Phase II	Amrad Corporation (www.amrad.com.au)
ACV1	ω-Conotoxin W1.1	<i>Conus victoriae</i>	Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors	Chronic neuropathic pain, and acceleration of recovery of injured neurons	Preclinical	Metabolic Pharmaceuticals (www.metabolic.com.au)
Xen2174	Z-Conotoxin yM1A	<i>Conus marmoreus</i>	Neuroepithrite transporter (NET)	Nociceptive and neuropathic pain	Phase I	Xenome Ltd (www.xenome.com)
CGX-1160	p-Conotoxin p1IA	<i>Conus tulipa</i>	α ₁ -adrenoceptor	Nociceptive and neuropathic pain	Preclinical	Xenome Ltd (www.xenome.com)
CGX-1007	Contulakin-G	<i>Conus geographus</i>	Neurotensin Receptor agonist	Short-term management of post-operative pain	Completed early Phase I	Cognetix Inc. (www.cognetix.com)
TM-601	Conantokin-G	<i>Conus tulipa</i>	NMDA receptors NR2B subtype	Nociceptive pain and control of seizures in intractable epilepsy	Phase II	Cognetix Inc. (www.cognetix.com)
TM-701	¹²⁵ I-Chlorotoxin	<i>Leiurus quinquestriatus</i>	Cl channel	Brain tumors	Phase II	TransMolecular Inc. (www.transmolecular.com)
Alfimeprase	Fibrinase	Southern copperhead viper (<i>Atractodes contortrix</i>)	Fibrin	Thrombolytic agent and catheter occlusion	Phase II	Nuveilo Inc. (www.nuveilo.com)
Confortrostatin	Confortrostatin	Southern copperhead viper (<i>Atractodes contortrix</i>)	Integrin	Breast cancer	Preclinical	Pivotal Biosciences/ University of Southern California (www.pivotalbiosciences.com)
Exenatide	Exenidin-4	Gila monster (<i>Heloderma suspiratum</i>)	Glucagon-like peptide-1	Type-2 diabetes and related metabolic disorders		Amylin Pharmaceuticals (www.amylin.com)
Peptidomimetics or small molecular weight derivatives						
Capoten® (Captopril)		Brazilian arrowhead viper (<i>Bothrops jaracussu</i>)	Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	Antihypertensive	Granted FDA approval	Bristol-Myers Squibb (www.bms.com)
Integrilin® (Eptifibatid)		Southeastern pygmy rattlesnake (<i>Sistrurus miliarius barbouri</i>)	Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors	Acute coronary syndrome (ACS) and for patients without ACS undergoing percutaneous coronary intervention	Granted FDA approval	Schering-Plough Millennium Pharmaceuticals (GDR Therapeutics) (www.schering-plough.com) (www.millennium.com)
Aggrastat® (Tirofiban)		African saw-scaled viper	Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors	Acute coronary syndrome (ACS)	Approved for use in Canada and aspirin for the treatment of ACS	Merck (www.merck.com)
Viprinex™ (Ancrod)		Malaysian pit viper (<i>Agristrodon rhodostoma</i>)		Heparin-induced thrombocytopenia	Phase III	Neurobiological Industries Inc. (www.niti.com)
Exanta™ (Ximotagatran)		Cobra venom		Atrial fibrillation and blood clotting after orthopedic surgery	Seeking FDA approval, sold in Europe	Astrazeneca (www.astrazeneca.com)
Delucemine (NPS 1506)		Spider venom toxin	NMDA blocker	Protection of brain cells from ischemia	Phase I	NPS Pharmaceuticals (www.nps.com)



Antithrombotiques

Pression sanguine

Diabète

Oncologie

Douleur

Figure 41 - Principaux médicaments et essais cliniques en cours tirés des venins d'animaux

Bibliographie

- [1] Philippe De Wailly, *Ces animaux qui nous guérissent*, Le courrier du livre. 2015.
- [2] M. Plotkin, *Les médicaments du futur sont dans la nature*, First editions. 2000.
- [3] J. Heurtault, M. Goyffon, et R. Stockmann, « La fonction venimeuse et les venins », *Ann. Inst. Pasteur Actual.*, vol. 10, n° 2, p. 147-160, avr. 1999.
- [4] B. Banaigs, « Les molécules marines pour la santé et la recherche médicale », *Inst. Océan.*, p. 3, 2013.
- [5] P. Geistdoerfer et M. Goyffon, « Animaux aquatiques dangereux », *EMC - Toxicol.-Pathol.*, vol. 1, n° 2, p. 35-62, avr. 2004.
- [6] Laurène Champalle, « Quand les venins deviennent des médicaments - Ça m'intéresse ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.caminteresse.fr/economie-societe/quand-les-venins-deviennent-des-medicaments-1172416/>. [Consulté le: 15-sept-2017].
- [7] « Macroscientifique- Venin de synthèse des Cônes », *Macroscientifique*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.macroscientifique.com/conidae-joseph-volery>. [Consulté le: 13-févr-2019].
- [8] A. Pouvreaux, « Les Hyménoptères venimeux piqueurs », *Insectes*, vol. 112, p. 4, 1999.
- [9] L. de Haro, « Animaux venimeux terrestres », *Httpwwwem-Premiumcomressources-Electron.-Lillefrdatatraitésin16-66572*, août 2015.
- [10] M. Goyffon et J. P. Chippaux, « Animaux venimeux terrestres », *Httpwwwem-Premiumcomressources-Electron.-Lillefrdatatraitésin16-06005*.
- [11] P. G. Ojeda, C. K. Wang, et D. J. Craik, « Chlorotoxin: Structure, activity, and potential uses in cancer therapy », *Pept. Sci.*, vol. 106, n° 1, p. 25-36, 2016.
- [12] « Chlorotoxin », *Wikipedia*. 17-août-2018.
- [13] « Bufotoxine », *Wikipédia*. 06-août-2018.
- [14] P. Escoubas et S. Diochot, « Les toxines peptidiques dans les venins d'araignées », *Ann. Inst. Pasteur Actual.*, vol. 10, n° 2, p. 235-251, avr. 1999.
- [15] J.-P. Chippaux, *Venins de serpent et envenimations*. IRD Éditions, 2017.
- [16] « denture des serpents ». [En ligne]. Disponible sur: <https://books.openedition.org/irdeditions/docannexe/image/10620/img-1.jpg>. [Consulté le: 07-déc-2018].
- [17] « Monstre de Gila », *Wikipédia*. 10-juin-2018.
- [18] « Lézard perlé », *Wikipédia*. 25-oct-2018.
- [19] « Liste de plantes toxiques », *Wikipédia*. 23-févr-2019.
- [20] « abeille-appareil-vulnerant-venin.jpg (1068×1196) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.encyclopedie-universelle.net/abeille1/abeille-appareil-vulnerant-venin.jpg>. [Consulté le: 15-févr-2019].
- [21] « cnidoblaste.jpg (500×250) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vetofish.com/sites/vetofish.com/files/definitions/cnidoblaste.jpg>. [Consulté le: 17-nov-2018].
- [22] M.-F. Martin-Eauclaire, C. Legros, P. E. Bougis, et H. Rochat, « Les toxines des venins de scorpion », *Ann. Inst. Pasteur Actual.*, vol. 10, n° 2, p. 207-222, avr. 1999.
- [23] C. Rollard, J.-P. Chippaux, et M. Goyffon, *La fonction venimeuse*. Lavoisier ; Tec & Doc, 2015.
- [24] E. Universalis, *Venins: Les Grands Articles d'Universalis*. Encyclopaedia Universalis, 2017.
- [25] « Piqures_frelon_Vespa_cabro_frelon_asiatique_guepe.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.abbaye-saint-hilaire-vaucluse.com/Piqures_frelon_Vespa_cabro_frelon_asiatique_guepe.pdf. [Consulté le: 15-févr-2019].
- [26] « Venin », *Wikipédia*. 08-avr-2018.
- [27] Y. ZHANG, « Why do we study animal toxins? », *Zool. Res.*, vol. 36, n° 4, p. 183-222,

juill. 2015.

[28] « Le poison : une arme redoutable », *ARTE*, 21-nov-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://future.arte.tv/fr/des-toxines-au-service-de-la-medecine/le-poison-une-arme-redoutable?language=fr>. [Consulté le: 06-avr-2017].

[29] « Immunothérapie antivenimeuse des envenimations ophidiennes.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://ac-els-cdn-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/S0924420499800328/1-s2.0-S0924420499800328-main.pdf?_tid=15149b3a-2265-4172-8468-213feba76d0b&acdnat=1543586500_d370b8a1953b8f2997aafdef70d7fb88. [Consulté le: 30-nov-2018].

[30] J. Gutiérrez, « Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage », *Biochimie*, vol. 82, n° 9-10, p. 841-850, sept. 2000.

[31] M.-I. Estevão-Costa, R. Sanz-Soler, B. Johanningmeier, et J. A. Eble, « Snake venom components in medicine: From the symbolic rod of Asclepius to tangible medical research and application », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 104, p. 94-113, nov. 2018.

[32] M. Goyffon, « Venins et défensines des scorpions », *Ann. Inst. Pasteur Actual.*, vol. 10, n° 2, p. 223-233, avr. 1999.

[33] G. Mion, F. Olive, et E. Hernandez, « Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. », *Bull Soc Pathol Exot*, p. 7, 2002.

[34] T. de Revel, « Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process », *EMC - Dent.*, p. 71-81, 2004.

[35] « Faculté des SNV (Biologie) & STU (Géologie) -Tlemcen ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/SnvStuTlemcen/posts/1034888606611047>. [Consulté le: 21-déc-2018].

[36] T. Sajevic, A. Leonardi, et I. Križaj, « Haemostatically active proteins in snake venoms », *Toxicon*, vol. 57, n° 5, p. 627-645, avr. 2011.

[37] « Item GECNi N°212 : Syndrome hémorragique d'origine hématologique | GECNi ». [En ligne]. Disponible sur: <https://gecni.medixen.fr/items-gecni/syndrome-hemorragique-dorigine-hematologique>. [Consulté le: 10-janv-2019].

[38] S. Larréché, G. Mion, et M. Goyffon, « Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 27, n° 4, p. 302-309, avr. 2008.

[39] B. Davletov, E. Ferrari, et Y. Ushkaryov, « Presynaptic neurotoxins: An expanding array of natural and modified molecules », *Cell Calcium*, vol. 52, n° 3, p. 234-240, sept. 2012.

[40] N. Ouédraogo, F. A. Kaboré, et G. Mion, « Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 15, n° 6, p. 329-338, déc. 2011.

[41] « Location, structure and function of acetylcholinesterase ». [En ligne]. Disponible sur: <https://web.williams.edu/imput/IVA2.html>. [Consulté le: 10-janv-2019].

[42] « 2. Transport membranaire [biologie cellulaire] - 2.7 Neurotransmission. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine ». [En ligne]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_8.html. [Consulté le: 10-janv-2019].

[43] Z. Henderson, N. Matto, D. John, N. N. Nalivaeva, et A. J. Turner, « Co-localization of PRiMA with acetylcholinesterase in cholinergic neurons of rat brain: An immunocytochemical study », *Brain Res.*, vol. 1344, p. 34-42, juill. 2010.

[44] « Neurosciences/La jonction neuromusculaire — Wikilivres ». [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikibooks.org/wiki/Neurosciences/La_jonction_neuromusculaire. [Consulté le: 10-janv-2019].

[45] S. Larréché, G. Mion, P. Clapson, B. Debien, D. Wybrecht, et M. Goyffon, « Neurotoxines ophidiennes », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 27, n° 4, p. 310-316, avr. 2008.

[46] A. Henkel et S. Sankaranarayanan, « Mechanisms of alpha-latrotoxin action », *Cell Tissue Res.*, vol. 296, p. 229-233, juin 1999.

[47] C. M. Barber, G. K. Isbister, et W. C. Hodgson, « Alpha neurotoxins », *Toxicon*, vol.

66, p. 47-58, mai 2013.

[48] N. R. Casewell, W. Wüster, F. J. Vonk, R. A. Harrison, et B. G. Fry, « Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms », *Trends Ecol. Evol.*, vol. 28, n° 4, p. 219-229, avr. 2013.

[49] S. Malany, H. Osaka, S. M. Sine, et P. Taylor, « Orientation of α -Neurotoxin at the Subunit Interfaces of the Nicotinic Acetylcholine Receptor [†] », *Biochemistry*, vol. 39, n° 50, p. 15388-15398, déc. 2000.

[50] S. Miyoshi et A. T. Tu, « Muscarinic Acetylcholine Receptor (mAChR) Inhibitor from Snake Venom: Interaction with Subtypes of Human mAChR », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 369, n° 1, p. 114-118, sept. 1999.

[51] J. E. Freedman et S. H. Snyder, « Vipoxin. A protein from Russell's viper venom with high affinity for biogenic amine receptors. », *J. Biol. Chem.*, vol. 256, n° 24, p. 13172-13179, déc. 1981.

[52] C. C. Chiang et M. J. Su, « PRESYNAPTIC TOXICITY OF THE HISTIDINE-MODIFIED, PHOSPHOLIPASE AZ-INACTIVE, α -BUNGAROTOXIN, CROTOXIN AND NOTEXIN », *Toxicon*, vol. 20, n° 5, p. 895-905, 1982.

[53] A. G. Konshina, N. A. Krylov, et R. G. Efremov, « Cardiotoxins: Functional Role of Local Conformational Changes », *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 57, n° 11, p. 2799-2810, nov. 2017.

[54] R. J. R. McCleary et R. M. Kini, « Non-enzymatic proteins from snake venoms: A gold mine of pharmacological tools and drug leads », *Toxicon*, vol. 62, p. 56-74, févr. 2013.

[55] A. J. Anderson, A. L. Harvey, et P. M. Mbugua, « Effects of fasciculon 2, an anticholinesterase polypeptide from green mamba venom, on neuromuscular transmission in mouse diaphragm preparations », *Neurosci. Lett.*, vol. 54, n° 2-3, p. 123-128, mars 1985.

[56] M. Waqar et S. Batool, « In silico analysis of binding of neurotoxic venom ligands with acetylcholinesterase for therapeutic use in treatment of Alzheimer's disease », *J. Theor. Biol.*, vol. 372, p. 107-117, mai 2015.

[57] « Temps de thrombine », *Wikipédia*. 27-août-2018.

[58] N. A. Marsh, « Diagnostic Uses of Snake Venom », *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, vol. 31, n° 3-6, p. 211-217, 2001.

[59] « AGRASTAT 250 μ g/ml sol diluer p perf - VIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/agrastat_250_g_ml_sol_diluer_p_perf-430-indications.html. [Consulté le: 17-févr-2019].

[60] « Antibodies causing thrombocytopenia in patients treated with RGD-mimetic platelet inhibitors recognize ligand-specific conformers of α IIb/ β 3 integrin | Blood Journal ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/119/26/6317>. [Consulté le: 17-févr-2019].

[61] « INTEGRILIN 2 mg/ml sol inj - VIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/integrilin_2_mg_ml_sol_inj-8882-indications.html. [Consulté le: 17-févr-2019].

[62] « Presentation_fibrinogene_A_Magnette.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.lesjeudisdefleurus.org/uploads/files/page/Presentation_fibrinogene_A_Magnette.pdf. [Consulté le: 17-févr-2019].

[63] A. C. M. Camargo, D. Ianzer, J. R. Guerreiro, et S. M. T. Serrano, « Bradykinin-potentiating peptides: Beyond captopril », *Toxicon*, vol. 59, n° 4, p. 516-523, mars 2012.

[64] M. W. Pennington, A. Czerwinski, et R. S. Norton, « Peptide therapeutics from venom: Current status and potential », *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 26, n° 10, p. 2738-2758, juin 2018.

[65] J. H. Fernandez, G. Neshich, et A. C. M. Camargo, « Using bradykinin-potentiating peptide structures to develop new antihypertensive drugs », *Genet. Mol. Res.*, p. 10, 2004.

[66] « Système rénine angiotensine aldostérone ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.takween.com/enzymologie/enzymes-inhibiteurs-exercices.html>. [Consulté le: 07-déc-2018].

[67] D. W. Cushman et M. A. Ondetti, « History of the design of captopril and related

- inhibitors of angiotensin converting enzyme. », *Hypertension*, vol. 17, n° 4, p. 589-592, avr. 1991.
- [68] V. K. L. Shanbhag, « Applications of snake venoms in treatment of cancer », *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 5, n° 4, p. 275-276, avr. 2015.
- [69] S. Hailey, E. Adams, R. Penn, A. Wong, et M. A. McLane, « Effect of the disintegrin eristostatin on melanoma–natural killer cell interactions », *Toxicon*, vol. 61, p. 83-93, janv. 2013.
- [70] R. Minea, S. Swenson, F. Costa, T. C. Chen, et F. S. Markland, « Development of a Novel Recombinant Disintegrin, Contortrostatin, as an Effective Anti-Tumor and Anti-Angiogenic Agent », *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, vol. 34, n° 4-5, p. 177-183, 2005.
- [71] S. Swenson, F. Costa, W. Ernst, G. Fujii, et F. S. Markland, « Contortrostatin, a Snake Venom Disintegrin with Anti-Angiogenic and Anti-Tumor Activity », *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, vol. 34, n° 4-5, p. 169-176, 2005.
- [72] A. F. Psoriasis, « Les formes et localisations du psoriasis », *Association France Psoriasis*, 28-avr-2016. .
- [73] Baltazare.fr, « Actualité des dermatologues : Psoriasis : le dermatologue répond à vos questions », *Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues*, 29-oct-2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/focus-sur-le-psoriasis/>. [Consulté le: 17-févr-2019].
- [74] « I- Caractéristiques de la Peau. » [En ligne]. Disponible sur: <http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com/pages/i-caracteristiques-de-la-peau.html>. [Consulté le: 17-févr-2019].
- [75] F. O. Nestle, P. Di Meglio, J.-Z. Qin, et B. J. Nickoloff, « Skin immune sentinels in health and disease », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 9, n° 10, p. 679-691, oct. 2009.
- [76] K. Hs, « ARTICLES ORIGINAUX Barro/Traoré F, Korsaga/Somé N, Kopa PY, Ouédraogo M, Andonaba JB, Ouédraogo DD, Tapsoba P, Ilboudo L, Niamba P, Traoré A. Aspects épidémiologiques et cliniques du psoriasis à Ouagadougou.....11-19 », *Dakar Med*, p. 72.
- [77] D. Jullien, « Physiopathologie du psoriasis », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 139, p. S68-S72, avr. 2012.
- [78] « Stichodactyla helianthus | DORIS ». [En ligne]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Anemone-solaire7>. [Consulté le: 19-févr-2019].
- [79] « Stichodactyla toxin », *Wikipedia*. 12-févr-2019.
- [80] V. Chi *et al.*, « Development of a sea anemone toxin as an immunomodulator for therapy of autoimmune diseases », *Toxicon*, vol. 59, n° 4, p. 529-546, mars 2012.
- [81] S. C. Chang, S. Bajaj, et K. G. Chandy, « ShK toxin: history, structure and therapeutic applications for autoimmune diseases », *WikiJournal Sci.*, vol. 1, n° 1, p. 3, juin 2018.
- [82] Q. Liao, Y. Feng, B. Yang, et S. M.-Y. Lee, « Cnidarian peptide neurotoxins: a new source of various ion channel modulators or blockers against central nervous systems disease », *Drug Discov. Today*, vol. 24, n° 1, p. 189-197, janv. 2019.
- [83] C. Beeton, M. W. Pennington, et R. S. Norton, « Analogs of the Sea Anemone Potassium Channel Blocker ShK for the Treatment of Autoimmune Diseases », *Inflamm. Allergy Drug Targets*, vol. 10, n° 5, p. 313-321, oct. 2011.
- [84] B. Thorens, « Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète », *médecine/sciences*, vol. 19, n° 8-9, p. 860-863, août 2003.
- [85] J.-L. Schlienger, « Histoire des incrétones : Du chien brun au monstre de Gila », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 10, n° 3, p. 285-290, mai 2016.
- [86] J.-M. Ékoé, « Une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du diabète de type 2 », *Le clinicien*, Juin 2008.
- [87] Y. Seino, M. Fukushima, et D. Yabe, « GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences », *J. Diabetes Investig.*, vol. 1, n° 1-2, p. 8-23, 2010.
- [88] « Glucagonostatic Actions and Reduction of Fasting Hyperglycemia by Exogenous

- Glucagon-Like Peptide I(7–36) amide in type I diabetic patients », *Diabetes Care*, vol. 19, n° 6, p. 580-586, Juin 1996.
- [89] D. J. Drucker, « Glucagon-Like Peptide-1 and the Islet β -Cell: Augmentation of Cell Proliferation and Inhibition of Apoptosis », *Endocrinology*, vol. 144, n° 12, p. 5145-5148, déc. 2003.
- [90] A. Wettergren, M. Wøjdemann, et J. J. Holst, « Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow », *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 275, n° 5, p. G984-G992, nov. 1998.
- [91] M. Virally, J.-P. Kevorkian, et P.-J. Guillausseau, « Incrétines, incréto mimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2 », *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 20, n° 9, p. 453-461, 2008.
- [92] Netgen, « Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses », *Revue Médicale Suisse*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-477/Analogues-du-GLP-1-versus-inhibiteurs-du-SGLT-2-pour-les-diabetiques-de-type-2-obeses>. [Consulté le: 17-avr-2019].
- [93] B. L. Furman, « The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent », *Toxicon*, vol. 59, n° 4, p. 464-471, mars 2012.
- [94] C. Turkington et D. R. Mitchell, *The Encyclopedia of Alzheimer's Disease*. Infobase Publishing, 2010.
- [95] Quemoun Albert-claude, *Ma bible de l'homéopathie*, Quotidien malin. 2013.
- [96] O. Rabanes, « Homéopathie et poisons », *Ethnol. Française*, vol. Vol. 34, n° 3, p. 411-418, 2004.
- [97] Cornuault Maria, « Utilisation des souches animales en homéopathie », Université de Poitiers, 2017.
- [98] « ELAPS CORALLINUS ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.homeophyto.com/elaps-corallinus>. [Consulté le: 25-janv-2019].



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DACQUIN TONDELIER INE : 0999026438

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 01 / 04 / 2019 à 18.h.15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : HENNEBELLE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/02/2019

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : HENNEBELLE

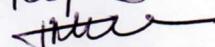
Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/02/2019

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

B. DÉCAUDIN


NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DACQUIN
Prénom : Camille

Titre de la thèse : Médicaments issus des venins d'animaux

Mots-clés : Venins, serpents, cônes, monstre de gila, biomédicaments, Byetta, Prialt, Captopril, Dalazatide.

Résumé : Le règne animal est riche d'un peu plus 170 000 espèces venimeuses ou vénéneuses. Chaque venin contenant plusieurs centaines de molécules, on estime à environ 40 millions le nombre de de toxines que cela représente. Les recherches récentes, notamment le projet VENOMICS, nous font penser que près de la moitié de ces molécules nous sont aujourd'hui inconnues. De plus elles agissent en général rapidement, n'entraîne quasiment aucun effet secondaire et n'influe que sur une seule voie de l'organisme. Les venins représentent donc une source quasi inépuisable de candidats idéaux pour être les médicaments de demain.

Grâce à des techniques toujours plus évoluées, les scientifiques sont aujourd'hui capables d'identifier chaque molécule d'un venin, de repérer les plus intéressantes et de s'inspirer de leur structure pour en synthétiser d'autres qui, si elles passent les essais cliniques, deviendront de nouveaux médicaments. Ce processus est long et n'en est qu'à ses débuts, mais plusieurs de ces molécules sont aujourd'hui des médicaments incontournables.

Membres du jury :

Président :

M. Thierry HENNEBELLE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

M. Thierry HENNEBELLE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

M. Simon BORDAGE, Maître de conférence universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

M. Guillaume COUSIN, Docteur en pharmacie, Loos-en-gohelle