



HAL
open science

Le venin et son utilisation thérapeutique : application dans la douleur et autres perspectives

Thomas Sabarthez

► **To cite this version:**

Thomas Sabarthez. Le venin et son utilisation thérapeutique : application dans la douleur et autres perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02875373

HAL Id: dumas-02875373

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02875373>

Submitted on 19 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 02/09/2019

Par SABARTHEZ Thomas

Né le 23 janvier 1994

Le venin et son utilisation thérapeutique :
Application dans la douleur et autres
perspectives

Jury :

Président :

M^{me} Popovici Theodora, Professeur de Toxicologie

Membres :

M^r Chillon Jean-Marc, Directeur de thèse et Doyen de la faculté

M^r Damiens Mathieu, Docteur en Pharmacie

Thèse n°

REMERCIEMENTS

A M^r Jean-Marc Chillon

Doyen de la faculté

Merci d'avoir été mon directeur de thèse. D'avoir pris de votre temps, beaucoup beaucoup de votre temps pour lire ma thèse et me corriger tout au long de cet exercice difficile. Vous m'avez permis de réaliser ce travail. Merci pour tous vos conseils, votre disponibilité et vos enseignements durant mon cursus universitaire.

A M^{me} Theodora Popovici.

Professeur en toxicologie

Merci de votre disponibilité pour consacrer votre temps dans la présidence de ce jury. Merci également à vos enseignements pendant mes années d'études.

A M^r Mathieu Damiens

Docteur en pharmacie

Merci de m'avoir pris sous ton aile lorsque j'étais étudiant. Merci pour la bonne humeur que tu apportes au quotidien et pour la patience dont tu as fait preuve durant la rédaction de ma thèse.

A mes Parents

Je vous remercie de toujours avoir cru en moi et de m'avoir soutenu dans les moments difficiles. J'ai toujours pu compter sur vous, pendant le stress des examens, les appartements sur Amiens, les soirs après le boulot. Et même si je ne le dis pas assez mais j'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés. Merci pour vos encouragements dans les études, sans vous rien n'aurait été possible.

A ma Sœur

Tu as été pour moi un modèle, un exemple à suivre. Tu as été mon fil conducteur durant ces années d'études et je suis devenu le pharmacien que je suis aujourd'hui grâce à toi. Avec

Sylvain vous avez toujours été là pour moi et vous m'avez poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mes Grands-Parents

Vous avez toujours été aux petits oignons avec moi. Vous m'avez appris beaucoup de choses, dès mon plus jeune âge et vous avez continué de m'épauler tout au long des années d'études. Merci de votre soutien

A Amélie

Merci pour ta patience, ta disponibilité, ton écoute et tes judicieux conseils dans la rédaction de cette thèse. Ta présence a été pour moi d'un grand réconfort et cela a grandement facilité mon travail. Merci pour ton amour et ces moments de complicité. Merci de partager ma vie.

A mes Pharmaciens

Merci à mes confrères officinaux, même industriels ou hospitaliers quels qu'ils soient. A Cyril et Valentin, mes frères d'armes, merci pour les moments partagés ensemble. Une belle rencontre faite sur les bancs de la fac, merci d'avoir rendu ces études moins longues et d'avoir égayé ces journées.

A mes Amis

Merci pour tous vos encouragements et vos messages de motivation

A mon équipe officinale

Merci de m'avoir donné goût à l'exercice pharmaceutique. J'ai beaucoup appris à votre contact et venir travailler tous les matins à vos côtés est un réel plaisir. Merci beaucoup

Merci aussi à toutes les personnes dans l'ombre que je n'ai pas citées. Les personnes oubliées ou les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Sommaire

Sommaire	1
Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Partie 1 : Généralités sur le venin.....	11
1. Composition du venin	11
1.1. Les enzymes	11
1.2. Les toxines.....	13
1.2.1. Les cytotoxines	15
1.2.2. Les neurotoxines.....	16
1.2.3. Les hémotoxines	16
2. Envenimations.....	17
2.1. Les symptômes	17
2.1.1. Serpents	17
2.1.2. Araignées.....	19
2.1.3. Scorpions	20
2.1.4. Cônes	21
2.2. L'immunothérapie	21
Partie 2 : Description des principaux animaux venimeux	24
1. Serpents	24
1.1. Appareil venimeux	24
1.1.1. Appareil aglyphe	25
1.1.2. Appareil opisthoglyphe.....	25
1.1.3. Appareil protéroglyphe	25
1.1.4. Appareil solénoglyphe	26
1.2. Recueil du venin	26
1.3. Toxines.....	27
2. Arachnides.....	28
2.1. Appareil venimeux.....	28

2.1.1.	Araignées	28
2.1.2.	Scorpions	29
2.2.	Recueil du venin.....	29
2.3.	Toxines.....	30
3.	Cônes marins	32
3.1.	Appareil venimeux.....	32
3.2.	Recueil du venin.....	33
3.3.	Toxines.....	33
Partie 3 : Place du venin dans la prise en charge de la douleur.....		36
1.	Physiopathologie de la douleur	38
1.1.	Genèse de la douleur	38
1.2.	Transmission de l'influx nerveux.....	38
1.2.1.	Canaux ASIC	39
1.2.2.	Canaux sodiques voltage-dépendants	42
1.2.3.	Canaux calciques voltage-dépendants	45
1.2.4.	Canaux potassiques voltage-dépendants.....	46
2.	Utilisation potentielle du venin dans le traitement de la douleur	46
2.1.	Serpents.....	47
2.1.1.	Serpent corail du texas.....	47
2.1.2.	Mamba noir.....	48
2.1.3.	Mamba vert.....	50
2.2.	Arachnides.....	51
2.2.1.	Heteroscodra maculata.....	52
2.2.2.	Mygale à chevrons	53
2.2.3.	Mygale costaricaine à bouche orange.....	54
2.3.	Scorpions.....	55
2.3.1.	Scorpions d'écorce d'arizona	55
2.3.2.	Scorpion doré de mandchourie	56
2.4.	Cônes marins.....	57
2.4.1.	Conus magus.....	57
2.4.2.	Conus catus.....	58
Partie 4 : Autres domaines d'applications du venin		59
1.	Hypertension artérielle	59

2.	Diabète.....	62
2.1.	Exénatide.....	62
2.2.	Conkunitzin-S1	63
3.	Extension de la recherche sur le cancer.....	65
3.1.	Palytoxine.....	66
3.2.	Gonearrestide	68
4.	Outils diagnostiques	70
4.1.	Chlorotoxine.....	70
4.2.	Marinobufagénine	71
	Conclusion.....	72
	Bibliographie.....	73

Liste des figures

Figure 1 : Sites d'action des neurotoxines au niveau synaptique	17
Figure 2 : Convergence des hématotoxines au niveau vasculaire	18
Figure 3 : Nécrose de l'avant bras après une morsure de Bitis.....	21
Figure 4 : Lésion nécrotique cutanée	22
Figure 5 : Dentures des serpents	27
Figure 6 : La traite de venin de serpent.....	29
Figure 7 : Position des chélicères.....	31
Figure 8 : Coupe sagittale d'un scorpion	32
Figure 9 : Recueil de venin chez un scorpion	33
Figure 10 : Recueil de venin chez une araignée.....	33
Figure 11 : Anatomie de l'appareil venimeux d'un cône	35
Figure 12 : Extraction du venin chez un cône	36
Figure 13 Graphiques représentant la demande d'antidouleurs en officine	40
Figure 14 : Top 5 des médicaments les plus vendues en France en 2014.....	40
Figure 15 : Structure d'un canal ASIC	42
Figure 16 : Représentation des différentes sous-unités dans la nociception chez un modèle murin	43
Figure 17 : Répartition des ASIC dans l'organisme	44
Figure 18 : Représentation des différentes toxines agissant sur les sites sodiques	47
Figure 19 : Serpent corail du texas.....	50
Figure 20 : Mamba noir.....	51
Figure 21 : Structure 3D mambalgine 1 et 2	52
Figure 22 : Mamba vert.....	53
Figure 23 : Représentation graphique de 7 nouvelles molécules modulatrices des canaux sodiques	54
Figure 24 : Heteroscodra maculata.....	55
Figure 25 : Mygale à chevrons.....	56
Figure 26 : Mygale costaricaine à bouche orange.....	57
Figure 27 : Scorpion d'écorce d'Arizona	58
Figure 28 : Scorpion doré de mandchourie	59

Figure 29 : Conus magus.....	60
Figure 30 : Conus catus.....	61
Figure 31 : Liste non exhaustive de médicaments créés grâce au venin	62
Figure 32 : Rôle de l'IEC dans les mécanismes de pression artérielle	63
Figure 33 : Bothrops jararaca	64
Figure 34 : Monstre de Gila	65
Figure 35 : Conus striatus.....	67
Figure 36 : Conus geographus.....	67
Figure 37 : Croissance cellulaire	68
Figure 38 : Aspects morphologiques des cellules de carcinomes/saines en réponse à la PLTX	70
Figure 39 : Graphique représentant l'action antiprolifératif du gonearrestide	71
Figure 40 : Croissance cellulaire de lignées du cancer du colon humain	71
Figure 41 : Scorpion jaune de palestine	73
Figure 42 : Crapaud buffle	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des actions hydrolytiques	15
Tableau 2 : Récapitulatif des actions oxydoréductrices	16
Tableau 3 : Gravité du syndrome vipérin et cobraïque	21
Tableau 4 : Gravité des envenimations scorpioniques	23
Tableau 5 : Fabrication des antivenins jusqu'à aujourd'hui.....	25
Tableau 6 : Classification des toxines ophidiennes.....	30
Tableau 7 : Classification des toxines des araignées.....	34
Tableau 8 : Classification des toxines scorpioniques.....	34
Tableau 9 : Nomenclature pharmacologique des conotoxines.....	37
Tableau 10 : Utilisation thérapeutique des conopeptides identifiés.....	38
Tableau 11 : Répartition des différents canaux Nav	46

Liste des abréviations

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGAP : Analgesic-Antitumor Peptide (Peptide analgésique-antitumoral)

Akt : Protéine kinase B

AMPC : Adénosine MonoPhosphate Cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASIC : Acid Sensing Ion Channel (Canaux ioniques sensibles à l'acide)

ATP : Adénosine TriPhosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BPF : Bradykinin Potentiating Factor

BSA : Bas Seuils d'Activation

CCDV : Canaux Calciques Voltage-Dépendants

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide (Le peptide relié au gène calcitonine)

CTX : Chlorotoxine

DEG : Dégénérines

DRG : Dorsal Root Ganglion (Ganglion de la racine dorsale)

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Immunoabsorption par enzyme liée)

ENaC : Epithelial Na Channel (Canal épithélial sodium)

ES : Envenimation Scorpionique

Fab : Fragment Antigen Binding (Fragment de liaison à l'antigène)

Fc : Fragment Constant

FDA : Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide

HdCa : Hadrucalcin

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HSA : Hauts Seuils d'Activation

HTA : HyperTension Artérielle

IASP : International Association for the Study of Pain (Agence Internationale pour l'étude de la douleur)

IE : Inherited Erythromelalgia (L'Erythromélgie héréditaire)

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IFM : Isoleucine Phenylalanine Methionine

IgG : ImmunoGlobuline G

LAAO : L-AminoAcide Oxydase

MCa : Maurocalcin

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

Nav : Canaux sodium voltage-dépendants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PcTx1 : Psalmotoxine

PEPD : Paroxysmal Extreme Pain Disorder (Syndrome de douleur extrême paroxystique)

PH : Potentiel d'Hydrogène

PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate)

PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate).

PLTX : Palytoxine

SAV : Sérum AntiVenin

SNC : Système Nerveux Central

TRAIL : Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (Ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumoral)

TTX : Tétrodotoxine

Introduction

Parmi les différents embranchements du règne animal, toutes les classes possèdent des spécimens ayant du venin dans leur organisme : crustacés, mammifères, reptiles, arachnides, amphibiens à l'exception des oiseaux. En revanche, les oiseaux sont vénéreux car l'ingestion ou le simple contact avec certaines espèces comme l'Ifrita de Kowald ou le Pitohui peuvent entraîner l'inoculation de toxines (1).

Certaines toxines et venins sont inoffensifs chez l'Homme et d'autres peuvent être responsables d'envenimations sévères pour celui-ci, jusqu'à entraîner la mort. Les principaux groupes utilisés actuellement dans les recherches médicales sont les reptiles, les arachnides et les cônes marins.

Parmi les reptiles nous retrouvons les serpents, les plus connus et les plus emblématiques de ce groupe. Adulés depuis les civilisations anciennes, ils symbolisaient le respect et la mort. Quelques légendes et dieux furent créés. Ils étaient vénérés et craints comme Quetzalcóat chez les Aztèques, Asclépios chez les Grecques ou encore Apophis chez les Egyptiens.

Les serpents sont symboles de vie et de renaissance grâce à leurs mues. Actuellement dans le monde moderne ils sont l'emblème de la santé de par leur présence dans le caducée médecine et dans le caducée pharmacie, l'un enroulant le bâton d'Asclépios, dieu de la médecine, et l'autre enroulant la coupe d'hygiène de la pharmacie.

Les serpents représentent aussi la mort à cause de nombreux incidents mortels survenus après des morsures venimeuses. L'organisation mondiale de la santé (OMS) ne recense pas moins de 5,4 millions de cas de morsures pour 1,8 à 2,7 millions de cas d'envenimement. Il découle de ces morsures de 81 410 à 137 880 décès chaque année pour 3 fois plus d'amputations et d'incapacités définitives suites à celles-ci (2).

Cependant le venin, perçu à tort comme mortel, n'a pas comme seul but de provoquer la mort chez les êtres vivants. Dans le règne animal celui-ci peut également paralyser ou entraîner des modifications biologiques et physiologiques dans l'organisme comme la diminution de pression artérielle (3).

En effet le venin a une composition riche et complexe, pharmacologiquement active. Cette composition s'est déjà révélée intéressante notamment dans la compréhension des mécanismes humains mais aussi dans le traitement de plusieurs pathologies chroniques et invalidantes comme le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et la douleur chronique (3).

Le venin à usage thérapeutique n'est pas une innovation du 21^{ème} siècle. A différencier de la toxicologie, science qui étudie les effets sur le corps de toxines, la toxinologie, fondée par Félice Fontana en 1781, étudie les mécanismes d'action de ces toxines (4).

Les recherches entreprises aujourd'hui se basent sur l'observation du règne animal et permettent d'aboutir à l'élaboration de médicaments ayant fait leurs preuves. L'enjeu de la toxinologie est de découvrir, en observant des phénomènes existants, des molécules pharmacologiquement efficaces, sans effets indésirables, cachées à l'intérieur des venins pour résoudre certaines interrogations de la médecine.

Dans la première partie de cette thèse, nous ferons quelques rappels sur la composition du venin secondés en deuxième partie d'une description de différents animaux venimeux à savoir, les serpents, les arachnides et les cônes marins, méconnus du grand public.

Puis dans la troisième partie, nous traiterons d'un phénomène planétaire en terme de santé qu'est la douleur. Nous insisterons davantage sur cette partie en raison du nombre de personnes touchées par la douleur et en raison des découvertes importantes dans ce domaine de recherche. Nous verrons, qu'en effet, dans la pharmacie où j'exerce, les demandes au comptoir sont nombreuses et impactent sur la qualité de vie des patients.

Pour finir, nous aborderons les autres domaines d'application du venin ainsi que les médicaments déjà existants sur le marché.

Partie 1 : Généralités sur le venin

Il existe environ 170.000 espèces venimeuses. Dans chaque venin de ces espèces venimeuses se trouve plusieurs centaines de toxines soit une 40^e de millions de toxines existantes. Pourtant la banque de données des toxines connues s'élève seulement à 5000 toxines pour 3600 reproductibles synthétiquement, les toxines restantes nécessitant un élevage d'animaux venimeux pour produire du venin (5). De plus, sur les principaux venins étudiés, seulement 10% de leur composition et de leur activité biologique ont été révélées, ce qui laisse imaginer le potentiel et les applications thérapeutiques encore à découvrir dans ce domaine de recherche (5).

1. Composition du venin

Le venin est un produit complexe et toxique composé majoritairement d'enzymes et de toxines polypeptidiques. Sécrété par diverses espèces animales, il a un rôle spécifique pour chacune d'entre elles avec un rôle d'autodéfense pour les cobras cracheurs de venin, un rôle de dissuasion, avec la présence de venin sur la peau de certains batraciens, un rôle de digestion pour les venins riches en enzymes et surtout un rôle de prédation dans l'immobilisation, la capture ou la mort de proies.

1.1. Les enzymes

Les enzymes sont des composés protéiques provoquant des perturbations physiologiques chez l'Homme une fois inoculées. Les effets ne sont pas dose-dépendants et ne dépendent en rien du volume d'inoculation, contrairement aux toxines. Les enzymes possèdent des propriétés catalytiques qui entraînent des effets toxiques dépendant du temps de présence de ces enzymes dans l'organisme, il est dit que les enzymes sont chrono-dépendantes (6).

Dans la plupart des envenimations, une fois la réaction biochimique effectuée, l'enzyme n'est pas dénaturée et est capable de se représenter sous forme libre et donc active. C'est pourquoi la durée d'action des enzymes dans l'organisme est parfois si longue.

Les enzymes n'étant pas reconnues comme des substances immunogènes, elles jouent également un rôle important dans la diffusion du venin dans l'organisme. Elles sont considérées comme les véhiculeurs des effets toxiques. En effet, en l'absence notable de réaction du système immunitaire vis-à-vis de ces enzymes, le temps de contact entre l'organisme et les enzymes est augmenté et les réactions enzymatiques se renouvellent. De ce fait les effets toxicologiques des enzymes ne dépendent pas de la quantité initiale injectée mais dépendent du temps passé dans l'organisme (6).

Les enzymes présentes dans le venin se regroupent sous 2 catégories, les hydrolases et les oxydoréductases. Les hydrolases sont constituées de phospholipases A2, phosphodiéstérases, kininogénases, hyaluronidases, protéases, d'acétylcholinestérases tandis que les oxydoréductases sont constituées de catalases et de L-aminoacide oxydase (LAAO) (7). Chacune d'entre elles ont une action bien spécifique (tableaux 1 et 2).

Tableau 1: Récapitulatif des actions hydrolytiques (7)

Hydrolases	
Enzymes	Impact physiologique et biologique
- Phospholipases A2	Syndrome œdémateux, diffusion du venin, anticoagulante, hypotension, augmentation de la perméabilité capillaire
- Phosphodiéstérases	Clivage de l'ATP, l'AMPc, NADP
- Kininogénases	Formation d'œdèmes et augmentation de la perméabilité capillaire
- Hyaluronidases	Diffusion du venin dans les tissus
- Protéases	Activateurs des facteurs V et X
- Acétylcholinestérases	Favorise l'action des toxines neurotoxiques

Tableau 2 : Récapitulatif des actions oxydoréductrices (7)

Oxydoréductases	
Enzymes	Impact physiologique et biologique
- LAAO	Nécrose tissulaire
- Catalases	Dénaturation des protéines et des composés tissulaires

1.2. Les toxines

Les toxines sont des molécules qui engendrent une réaction nocive sur l'organisme. Elles possèdent un pouvoir antigénique qui déclenche une réaction de défense immunitaire. Certaines font référence au groupe sur lequel elles agissent. Ainsi les mammatoxines sont dénommées en raison de leur action sur les mammifères. D'autres sont nommées en fonction du nom de l'animal les produisant. Ainsi les conotoxines sont dénommées ainsi car elles sont produites par une famille d'escargots marins, les Conidae.

Plus spécifiquement, les toxines peuvent être également classées selon leur structure moléculaire ou leur mode d'action. Les toxines appartenant à un même groupe peuvent présenter plusieurs modes d'actions et seront alors différenciées par des lettres grecques (par exemple : α/ω -agatoxins) (8).

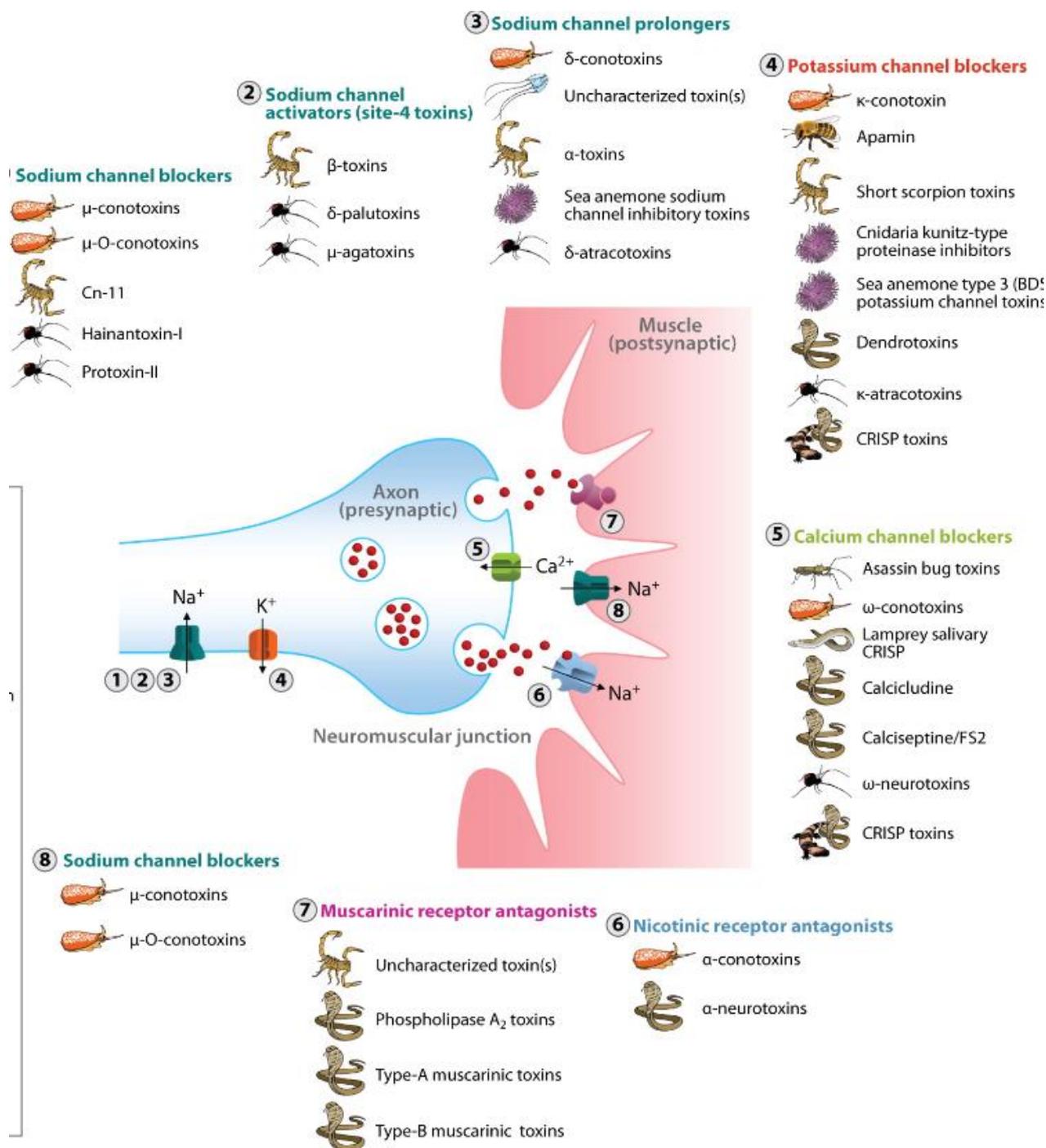


Figure 1 : Sites d'action des neurotoxines au niveau synaptique (9)

Les toxines diffèrent aussi par leur tropisme. Certaines sont dites pantropes pour leur grande diversité de récepteurs répartis à travers l'organisme tel que les cytotoxines et les cardiotoxines. D'autres toxines sont plus spécifiques comme les neurotoxines et les hémotoxines car elles présentent un tropisme pour un seul organe cible (figures 1 et 2) (8).

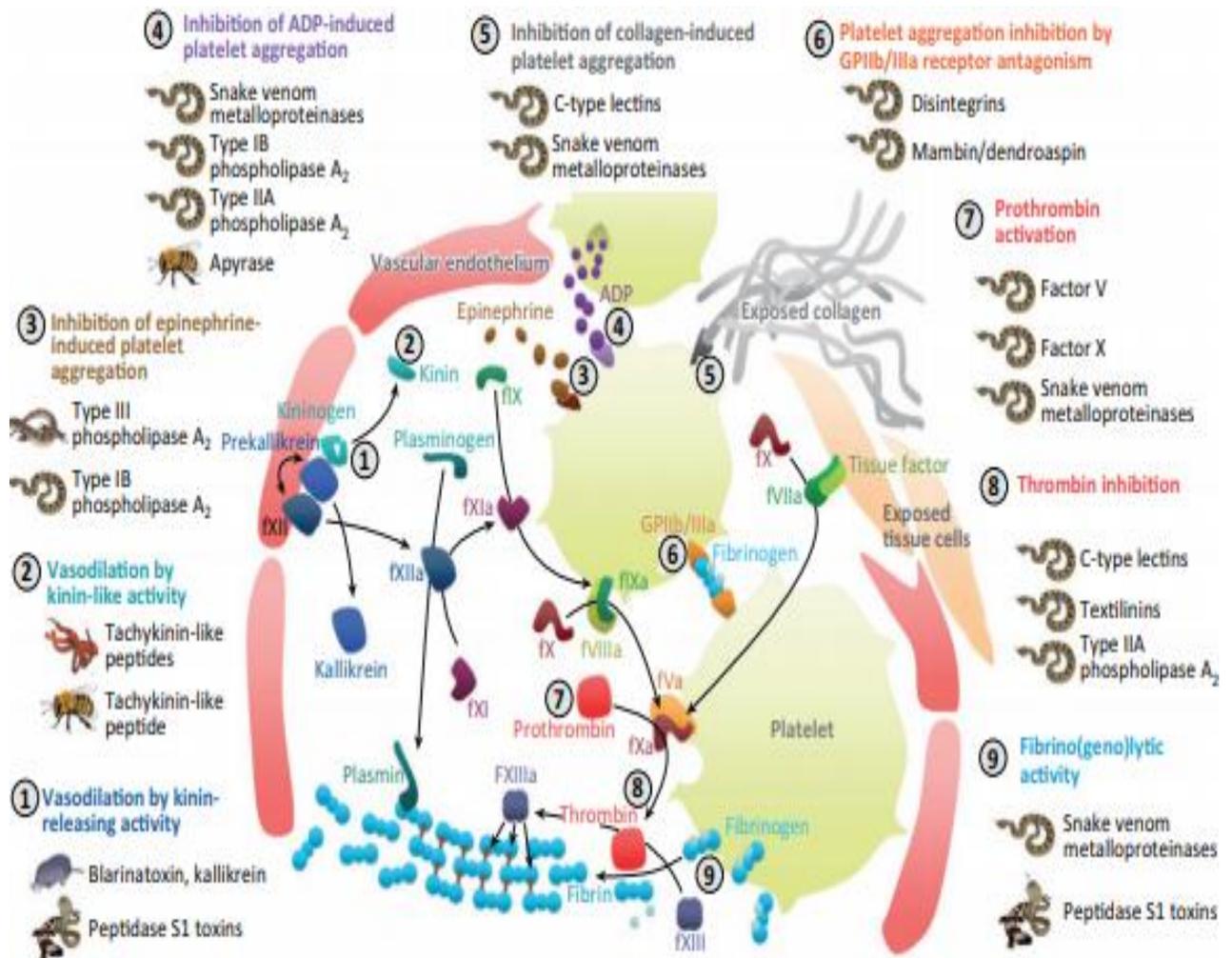


Figure 2 : Convergence des hématotoxines au niveau vasculaire (9)

1.2.1. Cytotoxines

Les cytotoxines sont des toxines qui altèrent le fonctionnement de certaines cellules jusqu'à leur destruction. Pour cela elles provoquent une instabilité membranaire par leur liaison électrostatique avec les phospholipides de la membrane cellulaire ou par dépolarisation irréversible de celle-ci. La cellule meurt alors par perte de son intégrité membranaire. La dépolarisation provoque aussi une inhibition de la pompe calcium/magnésium qui libère une grande quantité de calcium dans le milieu extracellulaire entraînant des contractions au niveau musculaire et au niveau cardiaque. C'est pourquoi elles sont aussi appelées cardiotoxines. Aujourd'hui, la cytotoxicité cellulaire hors venin se retrouve également dans les thérapies anticancéreuses où l'usage des cytotoxines permet de bloquer la mitose cellulaire (6) (10).

1.2.2. Neurotoxines

Les neurotoxines agissent sur les synapses et sur les cellules excitables telles que les neurones. Elles bloquent la transmission de l'influx électrique des centres nerveux centraux et périphériques en modifiant l'activité de protéines membranaires comme les canaux ioniques voltage-dépendants. Il existe des neurotoxines bloquant la transmission synaptique, qui nous seront utiles dans la suite du mémoire, et des neurotoxines qui au contraire la facilitent. Le blocage synaptique peut s'effectuer en amont pour éviter la libération de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine ou en aval en se liant aux récepteurs nicotiniques à la place de celle-ci. Les canaux sodiques voltage-dépendants (Nav) sont nombreux au niveau synaptique et représentent les récepteurs majoritaires de ces neurotoxines (figure 1) (8) (10).

1.2.3. Hémostoxines

Les hémostoxines ont une action sur le système vasculaire. Elles peuvent induire des hémorragies dans la grande majorité des cas ou des thromboses par agrégation plaquettaire. Elles favorisent notamment un syndrome hémorragique suite à des troubles de la coagulation sanguine par inhibition de la thrombine (figure 2). Des troubles de l'agrégation plaquettaire viennent accentuer ce syndrome avec les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa (figure 2). Ces effets hémorragiques se synergisent avec une vasodilatation provoquée par l'activité de la kinine. En effet, les hémostoxines peuvent se conduire comme des vasodilatateurs par inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et par augmentation de la concentration en bradykinine. Certaines hémostoxines sont également fibrinolytiques et détruisent le fibrinogène tout comme la fibrine (figure 2). D'autres détruisent directement la membrane basale des endothéliums vasculaires (8) (10).

Le venin comporte également bien d'autres substances en principe non nocives et en trop faibles quantités dans celui-ci pour être détaillées ici. Ce sont des amines biogènes, des ions, des facteurs de croissance, des agents antibactériens et des co-facteurs enzymatiques tels que le calcium et le zinc.

2. Envenimations

L'envenimation se traduit par un ensemble de symptômes secondaires à l'inoculation de venin d'animaux chez l'Homme. L'inoculation peut être réalisée de différentes façons avec notamment une inoculation par contact ou une inoculation par morsure. L'inoculation de contact survient notamment avec les méduses qui disposent de longs filaments armés de nématocystes et qui déposent leur venin dans le derme de leur victime. C'est aussi le cas pour certains batraciens qui disposent de glandes muco-sébacées sécrétant un poison neurotoxique sur leur peau. La manipulation de l'animal provoque l'envenimation par l'intermédiaire des mains qui se retrouvent par la suite en contact avec une muqueuse (labiale ou oculaire) pour engendrer l'envenimation.

L'inoculation peut aussi faire suite à une morsure avec un appareil inoculant comme un dard dans le cadre des envenimations scorpioniques (ES) ou des crochets dans le cadre des envenimations ophidiennes (serpents). L'aranéisme est aussi un cas d'envenimation par crochets et concerne les troubles provoqués par une morsure d'araignée.

2.1. Symptômes

2.1.1. Serpents

Les symptômes ophidiens peuvent être regroupés en deux grands syndromes, vipérin pour les viperidae, et cobraïque pour les elapidae. Le venin des vipères est majoritairement riche en enzymes et les symptômes affecteront l'hémostase avec des lésions d'ordre nécrotique. Quant aux cobras, leur venin est riche en toxines et les symptômes seront d'ordre neuromusculaire (11) (12) (13) (14).

L'œdème dans le syndrome vipérin est un signe clinique déterminant qui informe sur la gravité de la morsure au même titre que la nécrose cutanée (tableau 3). Ces symptômes apparaissent en 30 minutes et peuvent entraîner une anoxie tissulaire jusqu'à la gangrène localisée. Les signes hémorragiques sont plus longs à apparaître, 5 heures, mais touchent l'intégralité de l'organisme jusqu'à l'hémorragie intracérébrale.



Figure 3 : Nécrose de l'avant-bras après une morsure de Bitis

Le syndrome cobraïque est beaucoup plus foudroyant que le vipérin. L'atteinte cérébrale est visible en moins de 15 minutes avec le plus souvent un ptosis et des paresthésies. Le corps se paralyse avec une aréflexie générale et un signe d'Argyll Robertson prononcé. Le décès peut survenir en 1 heure par paralysie diaphragmatique et défaillance respiratoire (tableau 3). Chez certains mambas, un syndrome muscarinique avec myosis, hypersialorrhée, diarrhée, troubles visuels, sudation... peut précéder le syndrome cobraïque (11) (12) (13) (14).

Tableau 3 : Gravité du syndrome vipérin et cobraïque (11) (13)

Grades	Syndrome vipérin		Résultats biologiques	Syndrome cobraïque	Signes généraux Hémodynamique
	Syndrome local	Hémorragies			
Grade 0	Douleur modérée Pas d'œdème Traces de crochets	Aucune	Normal	Aucun	Aucun
Grade 1	Douleur importante œdème ne dépassant pas le coude ou le genou	Aucune	Troubles mineurs de l'hémostase : 80 < Plaquettes < 150 G/L 45 % < TP < 70 % 1g < fibrinogène < 2g/L	Aucun	Aucun
Grade 2	œdème dépassant le coude ou le genou, phlyctène(s), nécrose mineure	Saignements modérés au niveau de la morsure, des points de ponction, hématurie, gingivorragie	Coagulopathie patente Plaquettes < 80 G/L TP < 45 % TCAx2 Fibrinogène < 1 g/L Créatinine > 120 µmol/L	Signes neurologiques d'alerte (ptosis...)	Vomissements Diarrhée, Douleur thoracique ou abdominale Hypotension,
Grade 3	Oedème atteignant ou dépassant la racine du membre Nécrose étendue	Epistaxis, hémoptysie, saignement digestif, autre saignement	Coagulopathie et Hb < 9 g/dL	Détresse respiratoire Coma, convulsions	Etat de choc Coma, convulsions

2.1.2. Araignées

Pour les araignées il existe également 2 grands syndromes retrouvés pour le groupe des aranéomorphes dont la signification sera détaillée dans le chapitre 2. Le premier, le latrodectisme est un syndrome de type neurotoxique qui concerne les araignées du genre *Latrodectus*, c'est-à-dire les araignées veuves. La veuve noire, *Latrodectus mactans*, est l'araignée la plus dangereuse de ce groupe et les symptômes qu'elle provoque peuvent persister plusieurs mois.

Les signes cliniques débutent par un érythème crispant, un œdème local, un prurit et une agitation générale. La douleur est lancinante et peut être différée par rapport à l'apparition des premiers signes cliniques. Des troubles végétatifs viennent ensuite s'ajouter comme une forte sudation, une élévation de la tension artérielle, un ptosis et une léthargie persistante.

Les derniers symptômes à apparaître sont les crampes et les contractures musculaires qui caractérisent surtout ce syndrome. Ils sont également des facteurs de gravité et correspondent au stade le plus sévère des envenimations par les araignées veuves. Ces contractures peuvent s'apparenter à la rigidité musculaire et aux spasmes que l'on observe chez des patients atteints de crises tétaniques. Elles sont hyperalgiques, peuvent provoquer des paralysies et concernent surtout les grands muscles du tronc tels que les muscles abdominaux, dorsaux, thoraciques...Le pronostic vital peut être engagé (14) (15) (16).

Le deuxième syndrome est le loxoscelisme, de type cytotoxique et nécrotique qui concerne les araignées du genre *Loxoscele*, c'est-à-dire les araignées violons. L'apparition des signes cliniques débutent avec une vive douleur, un prurit et une lésion en œil de bœuf à l'endroit de la morsure. La lésion est extensive et une nécrose cutanée par destruction des tissus s'installe progressivement. Les trous dans la chair du patient sont généralement un facteur de gravité car ils ont souvent pour conséquence d'entraîner une complication infectieuse gangréneuse (14) (15) (16).



Figure 4 : Lésion nécrotique cutanée

Un dernier syndrome, moins connu, peut également être mentionné, l'atrazisme. Celui-ci s'inscrit dans le groupe des mygalomorphes, décrit dans le chapitre 2. En effet, les morsures liées aux mygales sont rares car ces araignées sont en général peu agressives. L'exception de ce groupe est l'espèce *Atrax robustus*, très combattive dont l'envenimation est principalement due au mâle. Les signes cliniques sont une douleur locale importante, une tachycardie, un œdème pulmonaire avec une dépression respiratoire qui peut engager le pronostic vital (14) (15) (16).

2.1.3. Scorpions

Comme chez les serpents, l'ES est évaluée par gradation en fonction de la gravité des symptômes. Les piqûres sont accidentelles et le pronostic vital n'est généralement engagé que chez des enfants de moins de 16 ans après ES (12) (13).

Tableau 4 : Gravité des envenimations scorpioniques (12) (13)

Grade	Symptômes inflammatoires	Symptômes digestifs	Symptômes neurologiques	Symptômes cardio-vasculaires	Symptômes respiratoires	Symptômes biologiques
0	Douleur minime Pas d'ecchymose, ni d'œdème	Parfois nausées	Pas de signe focal ou général	Parfois palpitations	Parfois respiration rapide	Bilan normal
1	Douleur vive, Ecchymose site piqûre, œdème circonscrit	Idem	Paresthésies locales (fourmillements, picotements, prurit, éruption bulleuse, engourdissement)	Idem	Idem	Idem
2	Idem Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ballonnement abdominal, diarrhée, nausées, vomissements	Sueurs profuses Somnolence ou agitation Fasciculation du membre piqué, Sialorrhée Larmoiements Myosis ou mydriase priapisme	Hypertension artérielle Bradycardie ou tachycardie Vasoconstriction périphérique	Dyspnée Râles bronchiques	Leucocytose Thrombocytose Augmentation CRP, glycémie, acide lactique, Anomalies électrolytes sanguins
3	Idem	Idem	Convulsions Glasgow \leq à 6, Paralysie muscles striés	« Myocardite scorpionique » : arythmie, allongement QT, anomalie ST, inversion ou augmentation T, baisse fraction éjection systolique avec ou sans trouble systolique myocardique	Cyanose extrémités Dyspnée grave Œdème aigu du poumon	Idem Augmentation CPK, troponine, SGOT, SGPT, lipase, amylase

Les vives douleurs mentionnées du grade 1 à 3 sont souvent ressenties à l'extrémité distale du membre piqué et la fasciculation rapide de celui-ci complique parfois à repérer la localisation de la piqûre (tableau 4).

Dans la plupart des cas, les symptômes apparaissent graduellement mais contrairement aux autres espèces venimeuses, la gravité de l'ES peut atteindre un grade 3 juste après piqûre du scorpion avec convulsions ou défaillance cardiorespiratoire immédiate (tableau 4). C'est le cas lorsque les facteurs de gravité sont réunis : un scorpion de grande taille, une piqûre dans une zone très vascularisée, une grande quantité de venin injectée et chez une population aux extrêmes de la vie, vieille ou jeune.

2.1.4. Cônes

Les envenimations par les cônes sont rares et souvent dues à des nettoyages de coquillages ramassés sur les plages. Cependant, tous les cas sont potentiellement graves. Les premiers signes cliniques se manifestent par une douleur lancinante immédiate avec un érythème pourpre localisé. La douleur s'étend, s'associe à un engourdissement et à des paresthésies localisées. Sans ligne de conduite à tenir, la paresthésie se généralise rapidement en une paralysie bulbaire qui immobilise totalement la victime. Ainsi, une piqûre par un cône venimeux en pleine mer sur un humain entraîne généralement le décès de celui-ci par noyade. Si l'envenimation ne se fait pas en pleine mer, le décès surviendra dans 70% des cas suite à une insuffisance cardiorespiratoire et à un œdème cérébral (17).

2.2. L'immunothérapie

La prise en charge efficace de l'envenimation repose surtout sur l'injection de sérum antivenin (SAV). La fabrication d'antivenin consiste à inoculer chez un animal du venin détoxifié, qui conserve ses propriétés antigéniques afin d'obtenir une réaction immunitaire spécifique. Cette technique est appelée l'immunothérapie. Elle fait appel aux défenses de l'organisme pour lutter contre un élément étranger, en l'occurrence le venin (6) (11).

Les doses de venin sont injectées avec un adjuvant tel que l'aluminium, à la manière des vaccins pour les humains, pour obtenir une réaction immunitaire importante. Les injections sont administrées de façon répétées et à doses croissantes pour obtenir un taux d'anticorps

suffisant. Une fois atteint, un échantillon de sang est prélevé puis centrifugé pour éliminer les protéines non immunes et obtenir un SAV.

Tableau 5 : Fabrication des antivenins jusqu'à aujourd'hui (11)

Date	Intervention	Produit obtenu	Bénéfices
1894	Décantation/centrifugation	Sérum antivenimeux (1 ^{re} génération)	Traitement étiologique des envenimations
1930	Précipitation par le sulfate d'ammonium	IgG totale (2 ^e génération)	Concentration du principe actif
1936	Digestion enzymatique	Fragments d'IgG (3 ^e génération)	Amélioration de la tolérance
1970	Ultrafiltration – dialyse	Fragments purifiés (4 ^e génération)	Amélioration de la tolérance
1990	Lyophilisation	Fragments purifiés (4 ^e génération)	Amélioration de la stabilité et de la conservation
2000	Immunsation avec fractions toxiques ou toxines recombinantes	Fragments purifiés (5 ^e génération)	Amélioration de l'immunsation

Depuis 1930, la fabrication de SAV s'est améliorée (tableau 5). Les techniques modernes ont permis d'augmenter le rendement de l'immunothérapie ainsi que la purification des immunoglobulines G (IgG). Pour rappel, les IgG comportent 2 fragments de liaison à l'antigène (Fab) et un fragment constant (Fc) ne reconnaissant pas l'antigène. Ce dernier n'est donc pas essentiel dans la réaction immune et peut être supprimé. Les IgG utilisés aujourd'hui sont donc des anticorps dépourvus de Fc, digérés par des protéines enzymatiques, la pepsine et la papaïne. Elles donnent respectivement des F(ab')₂ et des Fab qui améliorent la tolérance du sérum lors de son administration (6) (11).

Il existe 2 types de SAV, les monovalents et les polyvalents. Un sérum monovalent est obtenu grâce à un seul venin injecté chez l'animal tandis qu'un polyvalent peut regrouper le venin de plusieurs espèces différentes. Avant les années 1990, l'injection d'un sérum monovalent chez une victime était perçue comme efficace car spécifique de l'espèce incriminée. Cependant dans des régions tropicales, la difficulté à capturer l'animal venimeux, le nombre d'espèces présentes et le manque de connaissance concernant l'identification de celles-ci ont fait de ce sérum, un antidote inadapté. De plus, des antigènes peuvent être non immunisants chez une

espèce et être immunisants chez une autre, ce qui a poussé les chercheurs à privilégier les sérums polyvalents. Les sérums bénéficient maintenant d'une protection croisée ou d'une paraspécificité (6) (11).

Des tests enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ont mis en évidence un lien entre les différentes structures antigéniques d'espèces proches. Cette similarité au niveau moléculaire permet à des anticorps de neutraliser des antigènes communs à diverses espèces et facilite le choix de l'antivenin lors d'une envenimation. Ces anticorps potentialisent la réponse immunitaire et diminuent la posologie d'injection du sérum antivenin, ils sont dits « paraspécifiques » (6) (11).

L'immunothérapie a de nombreux avantages dans la prise en charge de l'envenimation. Tout d'abord elle annule spécifiquement l'action des toxines quel que soit son administration. En effet, la neutralisation des toxines dans le temps, reste identique pour une administration précoce ou retardée. Elle permet aussi d'arrêter les symptômes, de réduire les complications, le temps de séjour à l'hôpital, les doses à administrer et d'éviter les séquelles ou les nécroses.

A cause des différentes technologies améliorant le rendement, la purification et la tolérance des fragments Fab ou $F(ab')_2$, le coût de la fabrication de SAV a fortement augmenté. Dans les régions tropicales en voie de développement, en particulier certains pays d'Afrique, l'incidence des morsures venimeuses est importante et constante. Cette incidence est inversement proportionnelle aux moyens financiers mis en œuvre pour répondre aux envenimations, ce qui limite l'utilisation de SAV.

Ces pays émergents représentent pourtant la plus haute part de marché pour les producteurs de SAV. La hausse du coût a conduit à un usage restreint de l'immunothérapie ayant pourtant une efficacité incontestable. La réduction du marché et la baisse des ventes se sont répercutées sur le prix des sérums, qui de ce fait, ne cesse d'augmenter. Ce cercle vicieux amène progressivement une carence en antivenin efficace et conduit à l'arrivée sur le marché de contrefaçons associées à une augmentation des effets secondaires (6) (11).

Partie 2 :

Description des principaux animaux venimeux

1. Serpents

1.1. Appareil venimeux

L'appareil venimeux des serpents est constitué d'une glande venimeuse sécrétant le venin et d'un système d'inoculation de ce venin, appelé crochets. Les crochets venimeux sont différents des autres dents présentes sur la mâchoire des serpents. En effet, les crochets sont situés sur le maxillaire, c'est-à-dire la partie supérieure de la mâchoire et sont séparés des autres dents par un espace, le diastème. Ils sont reliés à la glande à venin et comportent un sillon dans lequel celui-ci s'écoule (18) (19).

Les autres dents servent principalement à la progression des proies capturées vers l'appareil digestif du serpent et ont la capacité de se renouveler tout comme les crochets.

Selon les espèces, l'appareil venimeux des serpents diffère par la présence ou non d'une glande venimeuse, la composition du venin et surtout par la morphologie et la localisation des crochets sur le maxillaire.

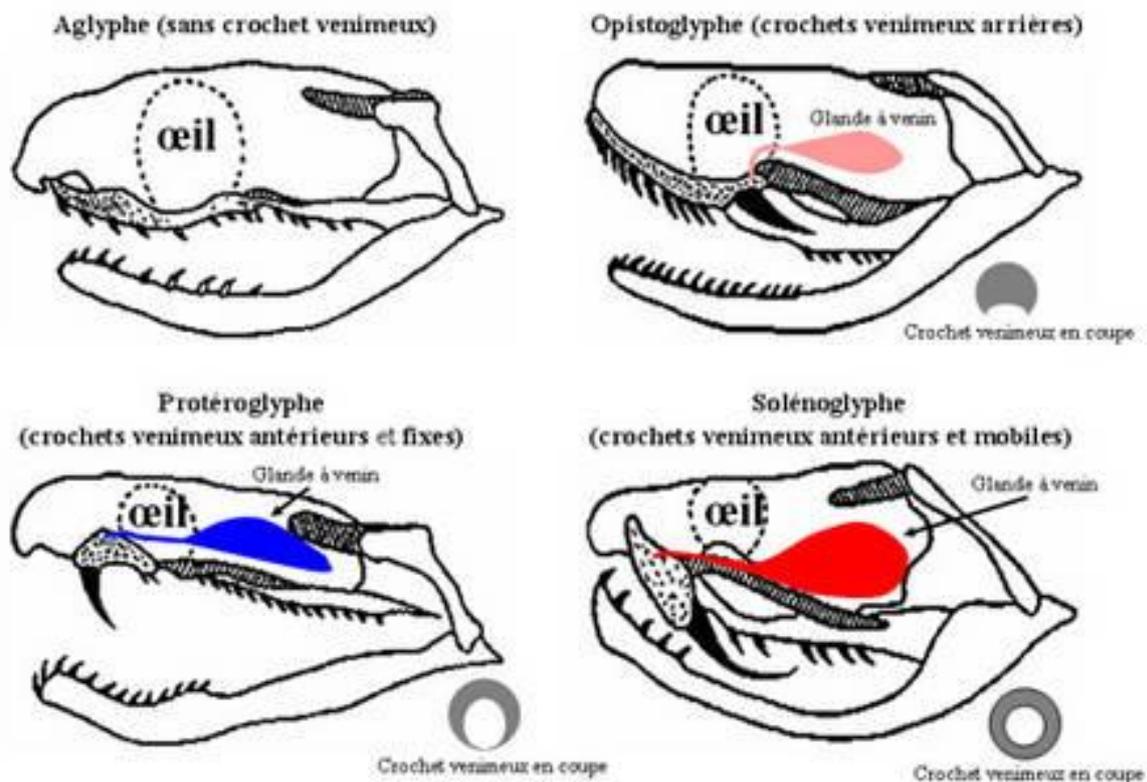


Figure 5 : Dentures des serpents

1.1.1. Appareil aglyphe

Le terme aglyphe signifie sans crochets. En effet, les espèces aglyphes n'ont ni glande à venin, ni appareil inoculateur. Ils ont en revanche une glande toxique qui produit une salive, appelée la glande de Duvernoy. Cette glande produit des substances très toxiques proche du venin mais en réalité peu dangereuses en cas de morsures de serpents. Sans crochet inoculateur, le contenu de la glande de Duvernoy ne peut pas se déverser directement dans les tissus de la proie. Le contenu doit d'abord se mélanger à la salive pour ensuite accéder à la plaie par mastication du serpent. De plus, cette glande n'a pas de capacité de stockage donc la quantité de salive injectée est faible. De ce fait l'envenimation est très rare.

Cependant les aglyphes restent dangereux car ils comprennent dans leur groupe, les boas et les pythons. Ce sont des espèces de serpents constricteurs qui tuent par étouffement. Ils imposent par leur taille car ils font partie des plus grands serpents au monde. Le groupe des aglyphes comprend aussi la majorité des couleuvres non dangereuses pour l'Homme (6).

1.1.2. Appareil opisthogyphes

Les opisthogyphes appartiennent à la famille des glyphodontes qui signifie avec crochets, tout comme les protogyphes et les solénglyphes présentées ci-dessous. Le terme opisthogyphes signifie que les crochets sont situés sur la face postérieure de chaque partie du maxillaire. Les crochets des opisthogyphes sont situés juste en dessous des yeux et sont reliés à la glande venimeuse. Ils sont sillonnés et regroupés en une gouttière qui permet l'inoculation d'un venin hémotoxique.

Le groupe des opisthogyphes comprend les couleuvres non répertoriées en tant qu'aglyphes (6).

1.1.3. Appareil protogyphes

Le terme protogyphes signifie que les crochets sont situés sur la partie antérieure du maxillaire. Ils sont également fixes, que la gueule soit ouverte ou fermée. Ils peuvent se projeter en avant car le maxillaire est plutôt court. Les crochets des protogyphes sont marqués de rainures longitudinales qui forment une gouttière presque fermée, on dit qu'ils sont canaliculés. L'ouverture de la gouttière, c'est-à-dire du canal excréteur, permet chez

certaines espèces de projeter leur venin sur plusieurs mètres grâce à leurs crochets bien projetés en avant. Le venin est neurotoxique.

Les espèces incluses dans ce groupe sont les serpents corail, cobras et mambas et sont responsables du syndrome cobraïque (6).

1.1.4. Appareil solénoglyphe

Dans ce groupe, les crochets sont situés sur la partie antérieure du maxillaire mais contrairement aux protéroglyphes, les crochets sont mobiles, c'est-à-dire qu'ils ont la possibilité de se rétracter à l'intérieur de la gueule du serpent. Pour ce faire, le maxillaire est articulé et est encore plus court que chez les protéroglyphes.

Les crochets sont creux et le canal d'injection est clos sur toute sa longueur. Les crochets sont également plus longs que chez les autres groupes. Ainsi, grâce à ces particularités et lors d'une morsure, le venin a la possibilité d'être injecté profondément dans les tissus (6).

De ce fait, c'est ce groupe de serpents qui possède l'appareil venimeux le plus perfectionné. Ce groupe inclut les vipères, les crotales et leur venin est principalement hémotoxique. Ils sont responsables du syndrome vipérin (6).

1.2. Recueil de venin

Le recueil de venin est à but scientifique car il sert à l'élaboration de sérum antivenin ou de médicaments. Dans le cas d'un serpent, il consiste à presser les 2 glandes à venin à l'avant d maxillaire par contraction des muscles mandibulaires adducteurs alors que les crochets du serpent mordent dans un contenant recouvert d'un film semi-rigide pour récolter le venin.



Figure 6 : La traite de venin de serpent

Certains serpents extrêmement dangereux comme le taïpan du désert, un des serpents les plus venimeux au monde nécessitent d'être manipulés avec précaution. Même si les accidents sont rares, il est parfois préférable d'endormir le serpent préalablement en le plongeant dans un sceau carbonique afin de le manipuler sans risque.

1.3. Toxines

Les toxines chez les serpents, sont les plus diversifiées. Elles comprennent des neurotoxines, des cardiotoxines, des dendrotoxines, des myotoxines, des hémotoxines et des sarafotoxines (tableau 6).

Tableau 6 : Classification des toxines ophidiennes (6)

Toxines	Action sur l'organisme	Famille
Neurotoxines (Cobratoxine) (Crotoxine)	Post-synaptiques α , κ : Bloque le récepteur d'acétylcholine Pré-synaptiques β : Empêchent la libération d'acétylcholine	Viperidae Elapidae
Dendrotoxines	Favorisent la libération d'acétylcholine par blocage des canaux K^+ voltage-dépendants	Elapidae
Cytotoxines (Cardiotoxines)	Hydrolysent les membranes cellulaires	Viperidae Atractaspidinae
Myotoxines (Crotamine)	Provoquent une nécrose musculaire par altération de la perméabilité au Ca^{2+} et au K^+	Viperidae Colubridae
Sarafotoxines (Taicotoxine)	Provoquent une vasoconstriction grâce aux récepteurs aux endothélines	Atractaspidinae
Hémotoxines (Bothrojaracine)	Provoquent une action anticoagulante, antiagrégant plaquettaire	Viperidae Elapidae

2. Arachnides

2.1.Appareil venimeux

2.1.1. Araignées

L'appareil venimeux des araignées comprend 2 chélicères, 2 crochets et 2 glandes à venin. Certaines espèces telles que les amblypiges et les solifuges ne possèdent pas de glandes à venin et ne sont donc pas venimeuses. En revanche pour les espèces venimeuses, les glandes à venin sont reliées respectivement aux chélicères, biarticulées, qui ont sur leur extrémité distale 2 crochets. Ces glandes sont situées dans la partie basale des chélicères et sont entourées de gaines musculaires qui permettent l'éjection du venin. Les gaines musculaires peuvent se contracter de façon à injecter une quantité de venin adaptée à la taille de chaque proie (20).

En fonction de leur position anatomique, les chélicères permettent de distinguer 2 groupes ; les mygalomorphes aussi appelées orthognathes et les aranéomorphes aussi appelées labidognathes. Les mygalomorphes ont des chélicères qui se déplacent verticalement à l'axe du corps tandis que les aranéomorphes ont des chélicères qui se déplacent horizontalement à l'axe du corps (20).

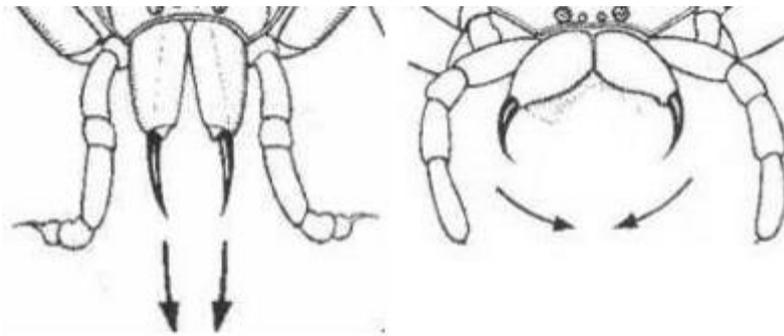


Figure 7 : Position des chélicères

Les mygalomorphes ont des chélicères qui ne se croisent pas et peuvent se replier parallèlement à l'axe du corps. Ils prennent la forme d'un crochet. Les aranéomorphes ont des chélicères qui se croisent à la manière d'une paire de ciseaux (20).

2.1.2. Scorpions

L'appareil venimeux des scorpions est le même pour toutes les espèces. Il se situe dans le telson du scorpion, le dernier anneau du post-abdomen. Le telson contient une vésicule à venin ainsi que deux glandes accolées à celle-ci. Chacune d'entre elles est pourvue d'un canal excréteur situé à l'intérieur d'un aiguillon fin et recourbé qui sert à l'inoculation du venin. La vésicule contenant les glandes à venin est entourée d'une épaisse couche musculaire striée, permettant au scorpion d'expulser le venin, mais aussi de la contrôler. Ainsi le scorpion choisit d'injecter ou non son venin. De plus certains scorpions ont l'opportunité de choisir le venin qu'ils injectent. Ils peuvent produire un venin pour faire fuir des prédateurs et un venin mortel. Le venin mortel est réservé en règle générale aux proies qu'ils désirent manger car il demande plus d'énergie au scorpion à produire.

L'aiguillon est composé d'un alliage de métaux riche en zinc qui le rend très solide. Malgré cela, pour éviter l'usure ou une éventuelle obstruction, le canal excréteur est légèrement en retrait de la pointe (21) (22).

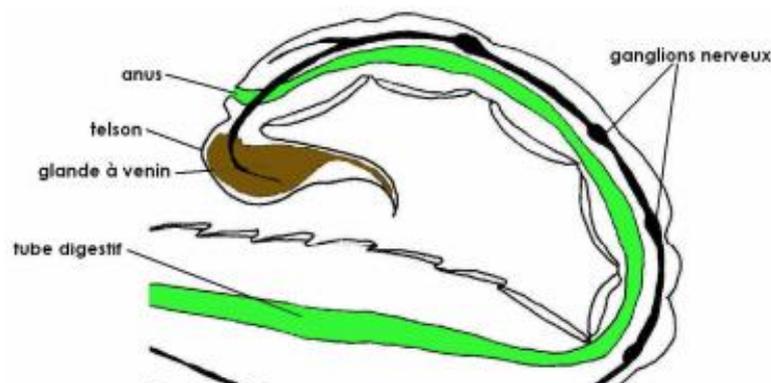


Figure 8 : Coupe sagittale d'un scorpion

2.2. Recueil du venin

Chez le scorpion, le recueil du venin peut s'effectuer de plusieurs façons. La 1^{ère} consiste à stimuler manuellement le post-abdomen du scorpion. La 2^e consiste à stimuler électriquement le telson en envoyant de faibles fréquences discontinues visant à éjecter le venin. L'avantage de cette technique est d'obtenir plus de venin lors de l'éjection que lors d'un scorpionisme, soit < 0.5 mg de venin.

Une autre technique consiste à dessécher le telson et à le broyer pour récolter davantage de venin. C'est une technique traumatique généralement utilisée à la mort du scorpion ou lors d'une autopsie (21).



Figure 9 : Recueil de venin chez un scorpion

Chez l'araignée, la technique est différente. On ne vient pas presser une partie de son corps ni sa glande venimeuse. La méthode consiste à immobiliser l'araignée par des pinces puis à l'exciter avec un tube pipette servant à la collecte du venin (figure 9). En se sentant menacée, l'araignée mord le tube qui prélèvera le venin injecté.

Comme chez les serpents, il est parfois préférable d'anesthésier des araignées potentiellement mortelles comme la veuve noire, dans un sceau carbonique avant de les manipuler.



Figure 10 : Recueil de venin chez une araignée

2.3. Toxines

Les toxines de ces 2 groupes d'espèces sont des neurotoxines qui agissent sur les canaux ioniques des cellules neuronales. Elles présentent une structure stabilisée par des ponts disulfures qui retardent leur dégradation dans l'organisme et augmentent leur efficacité auprès des canaux (23).

Leur venin contient différents groupes de toxines agissant chacune sur un canal ionique spécifique (tableaux n°7 et 8).

Tableau 7 : Classification des toxines des araignées (9)

Araignées		
Canaux ioniques	Toxines	Famille
Bloqueur des canaux Na ⁺	- Protoxin-II - Hainantoxin-II	Theraphosidae
Activateur des canaux Na ⁺	- μ-agatoxins - δ-palutoxins	Agelenidae
Retarde l'inactivation des canaux Na ⁺	δ-atracotoxins	Atracidae
Bloqueur des canaux K ⁺	κ-atracotoxins	Hexathelidae
Bloqueur des canaux Ca ²⁺	ω-agatoxins	Agelenidae
Inhibiteur des canaux ASIC	Psalmotoxine (PcTx1)	Theraphosidae

Tableau 8 : Classification des toxines scorpioniques (9)

Scorpions		
Canaux ioniques	Toxines	Famille
Activateur des canaux Na ⁺ Retarde l'inactivation des canaux Na ⁺	β-NaScTxS α-NaScTxS	Buthidae
Activateur des canaux K ⁺ Bloqueur des canaux K ⁺ Bloqueur des canaux K ⁺ ERG	α-KTx β-KTx γ-KTx (ErgTx1)	
Activateur des canaux Ca ²⁺	Imperiatoxins (IpTx) Maurocalcin (MCa) Hadrucalcin (HdCa)	Caraboctonidae

3. Cônes marins

3.1. Appareil venimeux

L'appareil venimeux des cônes est remarquable par son modèle structurel. Il se divise en 4 organes. Tout d'abord le venin est synthétisé dans le conduit à venin. C'est un long tube replié en accordéon, qui sert aussi d'organe de stockage et de transporteur du venin vers le pharynx (figure 11). Ce conduit est relié à la glande de Leiblin, une glande plutôt considérée comme un bulbe musculaire car elle ne présente aucune activité glandulaire (24).

Ce bulbe a un rôle de propulsion mécanique du venin. Il contient 2 couches musculaires, qui en se contractant, propulsent le venin du conduit vers le pharynx.

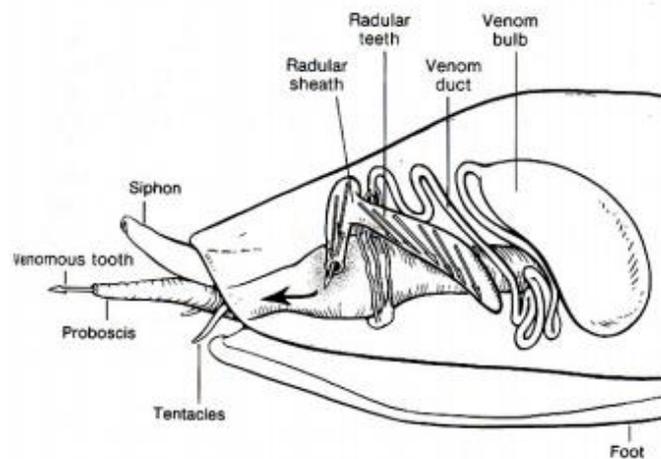


Figure 11 : Anatomie de l'appareil venimeux d'un cône (16)

Le sac radulaire est lui aussi relié au pharynx. Ce sac est nommé la radula ou ruban de dents et sert de réserves de dents radulaires. Ces dents sont communément appelées harpons à cause de la morphologie apicale de la dent (17). Ce sac est divisé en 2 branches formant un L ou un Y. Ces branches diffèrent par leur taille mais aussi par leur fonction. Dans la plus grande des branches, sont fabriquées les dents. La dent en elle-même n'est pas venimeuse. Elle est creuse et ouverte au niveau de sa base et du harpon afin de conduire le venin jusqu'à sa proie. Une fois la dent fonctionnelle, elle est stockée dans la plus petite des branches en direction du pharynx (17).

Le dernier élément de l'appareil venimeux du cône est le proboscis. Le proboscis est une trompe extensible qui s'étend jusqu'à sa victime pour y planter une dent. Pour ce faire le proboscis s'invagine jusqu'au pharynx, prélève une dent fonctionnelle préalablement remplie de venin et la plante dans sa victime (25).

3.2. Recueil du venin

Pour le cône, 2 techniques très différentes s'opposent, d'une part la dissection et d'autre part, la ruse. La dissection consiste simplement en l'extraction du conduit à venin vu précédemment. Cependant le venin, dans ce conduit, est en cours de synthèse et sa composition diffère parfois du venin injecté chez la victime. Ce mode a aussi pour conséquence d'entraîner la mort du cône.

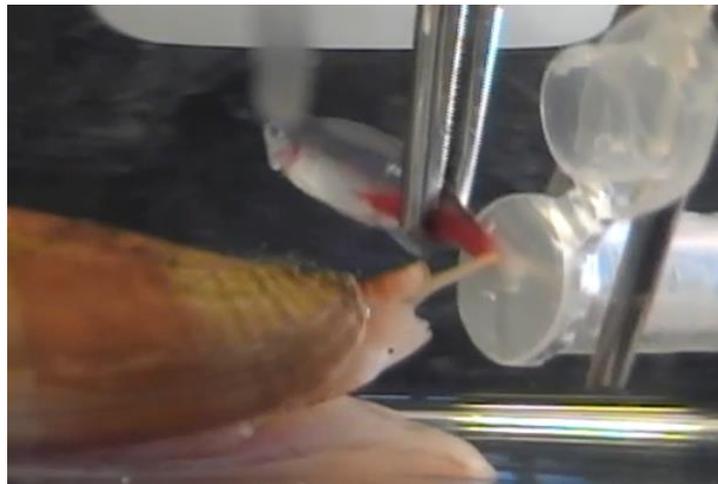


Figure 12 : Extraction du venin chez un cône

La méthode la plus utilisée est celle de Chris Hopkins. Elle consiste à faire sentir la présence d'un poisson à un cône pour que celui-ci sorte une dent. Une fois le cône prêt à planter son harpon, on déplace la queue du poisson devant des tubes Eppendorf obturés par une membrane de 2cm. Le cône injecte son venin à travers la membrane avec aucune possibilité de retirer son harpon. De ce fait, on vient sectionner la dent afin de ne garder que le venin. La quantité de venin collectée est faible mais on peut renouveler l'expérience 2 fois par semaine (25).

3.3. Toxines

Chaque cône possède en moyenne 150 toxines ayant un potentiel intérêt pharmacologique. Ces toxines sont des peptides neurotoxiques appelées conotoxines ou conopeptides. Elles peuvent être classées de 3 façons différentes, par famille pharmacologique, en fonction du cadre de la cystéine ou par superfamille des gènes (26).

Le classement pharmacologique fait référence aux différentes cibles moléculaires sur lesquelles agissent les conotoxines. Le cadre de la cystéine fait référence à l'arrangement spécifique de la cystéine dans la structure primaire d'une conotoxine et la superfamille génétique se base sur la séquence peptidique signal qui permet de classer les conotoxines en 26 superfamilles de gènes : A, B1, B2, B3, C, D, E, F, G, H, I1, I2, I3, J, K, L, M, N, O1, O2, O3, P, S, T, V et Y (26).

Pour la suite du mémoire nous utiliserons uniquement la classification pharmacologique en se basant sur leur affinité pour les canaux ioniques. Celle-ci se décompose en sous-types (Tableau 9).

Tableau 9 : Nomenclature pharmacologique des conotoxines (27) (28)

Sous-types	Cible pharmacologique
α	Inhibiteur des récepteurs à l'acétylcholine nicotiques
χ	Inhibiteur du transporteur de noradrénaline neuronal
ρ	Inhibiteur des récepteurs α 1-adrénergiques
σ	Inhibiteur des canaux ioniques sérotonine dépendants
μ	Bloqueur des canaux Na^+ voltage-dépendants
μ -O	Inhibiteur du canal $\text{Na}_v1.8$
δ	Retarde l'inactivation des canaux Na^+ voltage-dépendants
ι	Agoniste des canaux Na^+ voltage-dépendants
ω	Bloqueur des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants
ε	Inhibiteur des canaux Ca^{2+} présynaptiques ou couplés à une protéine G
κ	Bloqueur des canaux K^+ voltage-dépendants
π	Cible les canaux ASIC

Grâce à ces 4 espèces, des études antérieures ont permis de mettre en évidence et de comprendre des mécanismes de signalisation et de transmission de la douleur. A ce jour, elles font l'objet d'études plus poussées afin de trouver, dans leur venin, des molécules pharmacologiquement actives sur ces voies de signalisation ou sur le blocage de la génèse du message douloureux.

Certaines molécules sont déjà commercialisées et d'autres sont en études de phase clinique pour devenir de potentiels candidat médicament (tableau 10 : exemple des conotoxines).

Tableau 10 : Utilisation thérapeutique des conopeptides identifiés (27)

Application clinique	Conopeptide	Cible moléculaire	Etat clinique
Douleur	MVIIA (Ziconitide)	Canal Ca ²⁺ (CaV2.2) canaux calciques / bloqueurs de type N	Approuvé par la FDA
Douleur	MrIA (Xen2174)	Transporteur de norépinéphrine	Phase Iia
Douleur	CVID (AM336)	Canal Ca ²⁺ (CaV2.2) canaux calciques / bloqueurs de type N	Phase Iia
Douleur	Contulakin-G (CGX-1160)	Récepteur de la neurotensine	Phase Ib
Protection Douleur/Neuro	Conantokin-G (CGX-1007)	Récepteur NMDA (NR2B)	Préclinique
Douleur	A-Vc1.1 (ACV1)	nAChR ($\alpha 9\alpha 10$)	Phase II
Infarctus du myocarde	κ -PVIIA (CGX-1051)	Canal K ⁺ (KV1)	Préclinique
Douleur neuropathique	μ O-MrVIB (CGX-1002)	Bloqueurs sélectifs des canaux sodiques / sous-types	Préclinique

Partie 3 :

Place du venin dans la prise en charge de la douleur

D'après la définition officielle de l'OMS et de l'Agence Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), la douleur se définit par une expérience sensorielle et une émotion désagréable (29). La douleur est subjective et propre à chacun, ce qui la rend difficile à apprécier. Chaque personne vivante a une perception personnelle de la douleur, fonction de ses habitudes, de son éducation, de sa réceptivité, de son expérience et de sa tolérance à la douleur. Elle présente donc des processus complexes avec une composante comportementale qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire dans le système de soin.

La douleur est un mécanisme de défense qui provoque un signal d'alarme à l'organisme dont l'exemple le plus représentatif est de fuir une situation dangereuse (exemple : retirer sa main du feu). En effet la douleur est un élément vital de la survie, apportant une réponse motivante aux stimuli nocifs qui nous aident à nous éloigner du danger.

Elle peut être amplifiée par n'importe quel évènement ayant de l'importance pour le sujet, allant de faits sociaux ou aspects négatifs transitoires qui affectent le moral et la qualité de vie générale comme la dépression, jusqu'aux perturbations météorologiques.

La douleur est un enjeu majeur de santé publique en France. D'après l'Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale la douleur serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales. A l'occasion d'une journée mondiale contre la douleur, une enquête révèle que presque 50% des Français déclare vivre au quotidien avec des douleurs sans prise en charge efficace (30).

Au travers de ces chiffres, 100 patients ont été choisis consécutivement dans la pharmacie où j'exerce. Le but est de souligner l'importance de la demande au quotidien aléatoirement. Au final, sur les 100 demandes de médicaments, aussi bien en automédication que sur ordonnances, 71 ont abouti à la demande d'un antalgique.

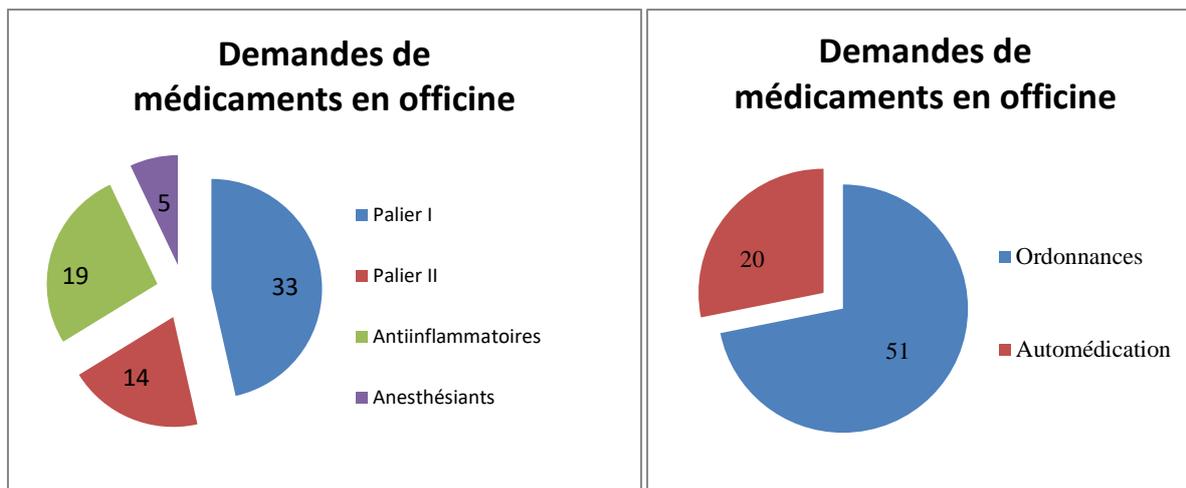


Figure 13 Graphiques représentant la demande d'antidouleurs en officine

Les chiffres recueillis incluent toutes les demandes visant à soulager la personne de quelque manière que ce soit, allant du simple mal à gorge, à la piqûre d'insectes jusqu'aux douleurs chroniques et neuropathiques.

En 2013, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) révèle qu'en effet la catégorie de médicaments la plus vendue en France est celle des antalgiques avec 740 millions de boîtes. Cela représente un marché de 1.112 millions d'euros (31).

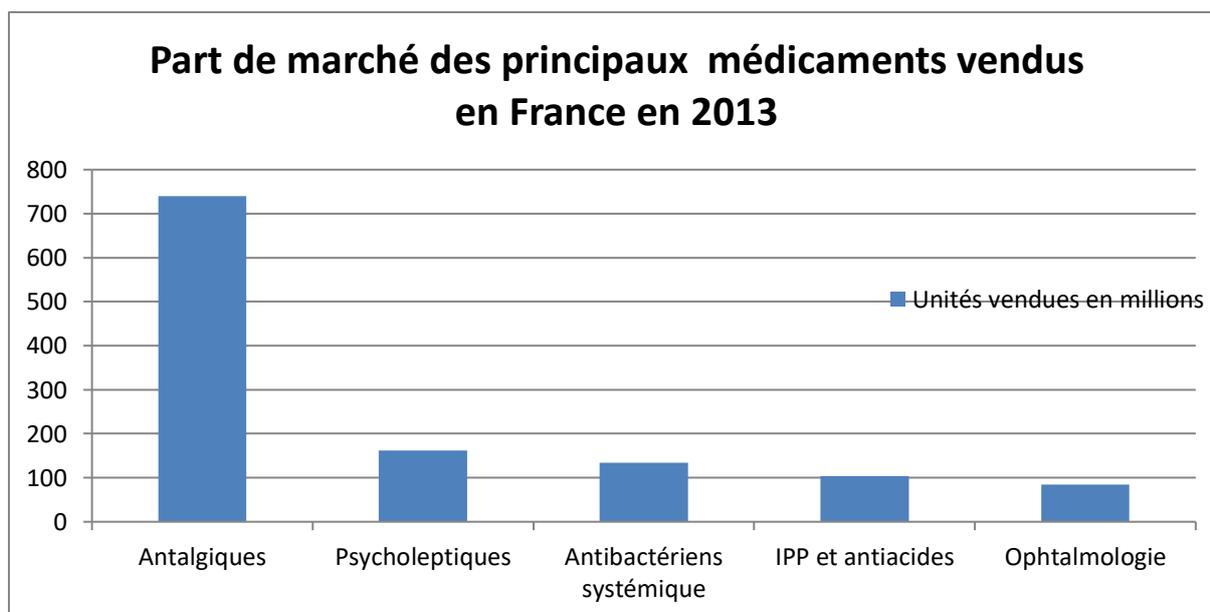


Figure 14 : Top 5 des médicaments les plus vendus en France en 2013

La forte demande dans ce domaine pousse les investisseurs et les chercheurs à trouver sans cesse de nouvelles innovations thérapeutiques et nous verrons la place qu'occupe le venin au sein de celles-ci (31).

1. Physiopathologie de la douleur

Il existe plusieurs types de douleurs comme les douleurs neurogènes, psychogènes ou par excès de nociception. Nous nous concentrerons principalement sur les douleurs par excès de nociception comprenant les douleurs nociceptives et les douleurs inflammatoires.

1.1. Genèse de la douleur

Les messages nociceptifs, thermiques, mécaniques ou chimiques sont générés au niveau des terminaisons des fibres nerveuses. La nature du stimuli douloureux est ensuite transmise à travers des fibres nerveuses non myélinisées (C), peu myélinisées ($A\delta$) et très myélinisées ($A\alpha\beta$) (32).

Ces fibres nerveuses, aussi appelées axones, sont un prolongement périphérique d'un neurone appelé protoneurone. L'activation de ces fibres va stimuler le neurone et plus particulièrement les canaux ioniques membranaires des neurones. Ces canaux ioniques vont moduler le potentiel d'action généré par le neurone. Le corps du protoneurone est situé dans le ganglion spinal. Celui-ci relie la racine dorsale à la moelle épinière (ME). Le potentiel d'action remonte donc jusqu'à la corne postérieure de la ME au niveau de laquelle le protoneurone fera synapse avec le second neurone (deutoneurone). C'est la ME qui gère la transmission de l'influx nerveux entre le cerveau et le reste de l'organisme (32).

1.2. La transmission de l'influx nerveux

Nous allons nous intéresser particulièrement aux canaux activés par les modifications de potentiel de membranes des neurones. Quatre grands groupes de canaux seront évoqués, les canaux acid-sensing ion channels (ASIC), les Nav, les canaux calciques voltage-dépendants (CCDV) et les canaux potassiques (K^+) voltage-dépendants. Ils ont un rôle important dans l'excitation du neurone et la transmission du message douloureux provenant des tissus périphériques. Les canaux Nav sont activés par la dépolarisation membranaire et sont

impliqués dans la génération des potentiels d'action à l'origine de l'excitabilité neuronale. En revanche, les canaux K^+ voltage-dépendants modulent négativement l'excitabilité neuronale par leur effet hyperpolarisant (33). Pour finir les CCDV sont impliqués dans l'élaboration du potentiel d'action mais aussi dans le développement des réponses physiologiques comme la libération de neurotransmetteurs.

1.2.1. Canaux ASIC

Les canaux ASIC sont des canaux cationiques protons dépendants activés en milieu acide. Ils jouent un rôle majeur dans la voie de la douleur et sont largement exprimés au niveau central et périphérique. En effet, une acidose correspond à une augmentation des ions protons (H^+) qui activent les neurones sensoriels par le biais des canaux ASIC. Ils sont également impliqués dans la mémoire, les lésions neuronales, l'apprentissage et la dégénérescence neuronale (34).

Comme leur nom l'indique, ils sont activés en milieu acide quand le potentiel d'hydrogène (pH) extracellulaire diminue et plus particulièrement pendant la transmission synaptique (35). Ils appartiennent à une plus large famille comprenant les canaux sodium de la membrane apicale des cellules épithéliales (ENaC) et les DEG (Dégénérines). Il existe quatre gènes ASIC codant pour 6 sous-unités connues des canaux ASIC : ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3 et ASIC4 (36).

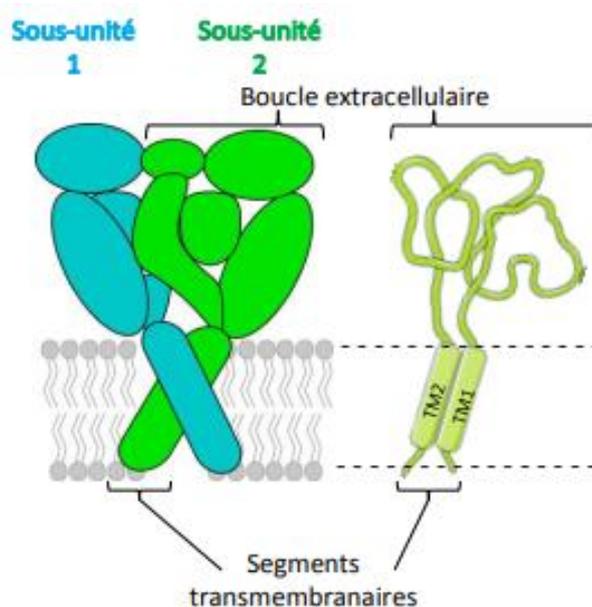


Figure 15 : Structure d'un canal ASIC (10)

Un canal ionique ASIC est formé de 3 sous-unités constituées chacune de segments transmembranaires. Ces segments contiennent une boucle extracellulaire à l'origine de l'activité du canal ASIC. Les boucles extracellulaires forment des poches acides chargées négativement qui sont la conséquence d'une liaison de 3 paires d'acides aminés de nature acide. La fixation des protons sur ces poches engendre une modification de changement conformationnel au niveau des segments transmembranaires capable de contrôler l'activation des canaux ASIC. Indirectement les segments régulent donc l'activité du canal (10).

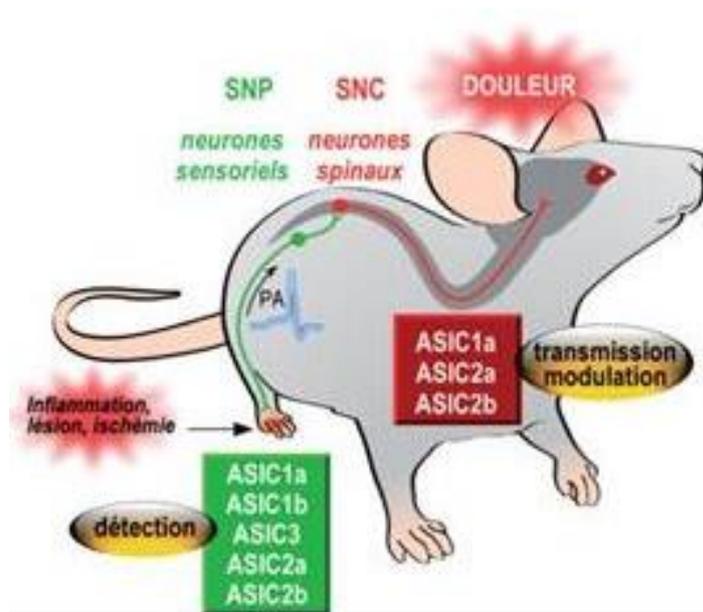


Figure 16 : Représentation des différentes sous-unités dans la nociception chez un modèle murin

Les sous-unités ASIC majoritairement exprimées dans les neurones spinaux sont ASIC1a, ASIC2a et ASIC2b tandis que toutes les autres sous-unités peuvent être retrouvées dans les neurones sensoriels (37). ASIC4 n'est pas représentée (figure 16) car pour l'instant, son activité n'est pas encore connue.

Les sous-unités ASIC1a, ASIC2a et ASIC2b sont particulièrement exprimées au niveau des neurones de la corne dorsale dans la moelle épinière (figure 16). Les études ont montré que les sous-unités ASIC1a, ASIC2a, ASIC2b pouvaient moduler l'excitabilité neuronale des neurones centraux en fonction du stimulus douloureux appliqué sur les récepteurs périphériques. En effet une inflammation périphérique augmente fortement l'expression des canaux ASIC dans les neurones de la moelle épinière (37).

Concernant les canaux ASIC3, ils sont exprimés dans les ganglions rachidiens dorsaux et dans les neurones sensoriels qui innervent la peau, les muscles, les viscères et les articulations. Ils sont sensibles aux acidifications extracellulaires lors de réaction inflammatoire cutanée mais ils sont aussi sensibles à l'alcalinisation extracellulaire.

Le canal ASIC3 est particulièrement important dans la nociception car il est sensible à la fois aux médiateurs inflammatoires mais aussi pro-inflammatoires. De ce fait les canaux ASIC3 sont considérés comme des senseurs de l'inflammation, importants dans la perception de l'acidité dans l'organisme (38).

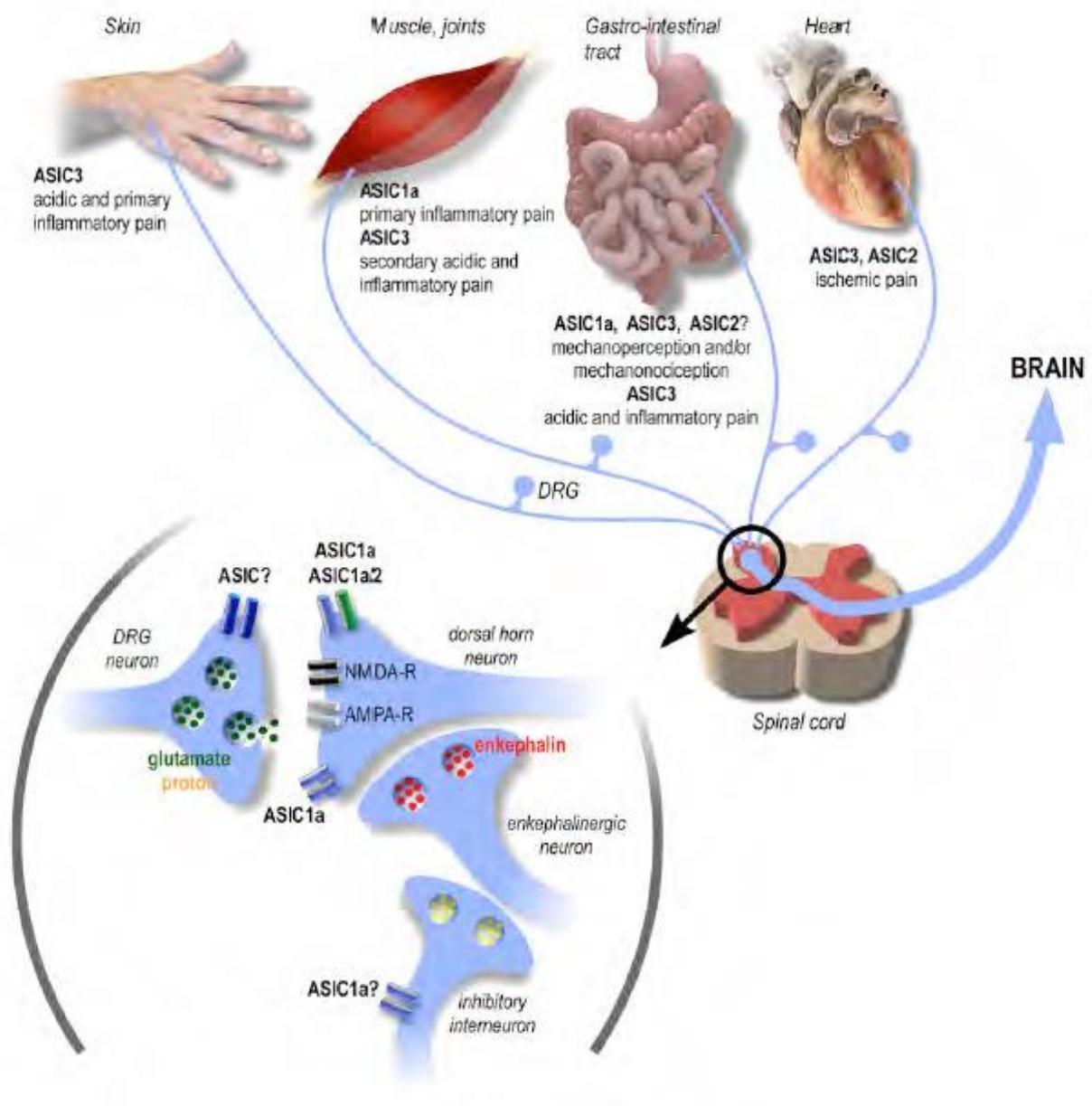


Figure 17 : Répartition des ASIC dans l'organisme (39)

Le canal ASIC1a est impliqué dans de nombreuses pathologies à savoir la douleur, l'accident vasculaire cérébral ischémique et certaines maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques.

1.2.2. Canaux sodiques voltage-dépendants

Les Nav sont impliqués entre autres, dans la dépolarisation des neurones, c'est-à-dire dans la propagation de l'influx nerveux (40).

Il existe 9 isoformes de canaux Nav, de Nav1.1 à Nav1.9. Les isoformes sont constitués des sous-unités α , β_1 , β_2 . Seule la sous-unité α formant le pore est essentielle à l'activité électrique. Les sous-unités β , quant à elles, modulent les propriétés biophysiques de la sous-unité α , ses propriétés pharmacologiques, sa dépendance au voltage et permettent au pore ionique de s'ouvrir. La répartition de ces sous-unités donne un caractère spécifique à chaque transmission du message nerveux (40).

La sous-unité α est composée de quatre domaines homologues I à IV, chaque domaine étant constitué de 6 segments transmembranaires S1 à S6 reliés par des boucles intracellulaires nommées ID1-2, ID2-3, ID3-4 (figure 18) (41). Le segment S4 est chargé positivement et représente le senseur de voltage. De nos connaissances actuelles, ce sont les segments S4 qui sont particulièrement responsables de la dépolarisation du canal Nav (41). En effet, le S4 se déplace en extracellulaire pour créer une dépolarisation responsable de l'ouverture du pore ionique.

L'inactivation du canal serait due à la boucle L3 entre les domaines III et IV, plus particulièrement due à 3 acides aminés hydrophobes (Isoleucine, Phénylalanine et Méthionine (IFM)). L3 bouche le pore et bloque l'afflux de sodium à l'intérieur du canal. Quant aux segments S5 à S6, ils interviennent dans la sélectivité aux ions sodium (41).

Les isoformes Nav1.1 à Nav1.7 présentent une activation et une inactivation rapide. A l'inverse les isoformes Nav1.8 et Nav1.9 sont beaucoup plus lentes (42). Ces deux isoformes sont prédominants dans les fibres nociceptives C non amyéliniques et peuvent contribuer au mécanisme d'hypersensibilité thermique, d'hypersensibilité à la douleur inflammatoire et d'hypersensibilité à la perception du froid (42).

Enfin des études, basées sur des modèles de souris, ont montré que les Nav1.7 sont impliqués dans des mécanismes de douleurs inflammatoires. Ainsi les souris pour lesquelles le gène

codant la sous-unité α de Nav1.7 est muté, présentent une insensibilité complète à ce type de douleur (43).

Une mutation de la sous-unité α de Nav1.9, exprimée dans les nocicepteurs périphériques, induirait également une diminution de la perception de la douleur en provoquant une dépolarisation prolongée (43).

Tableau 11 : Répartition des différents canaux Nav (41)

Tissue distribution and tetrodotoxin sensitivity of the nine mammalian VGSC subtypes			
Nav α -subunit subtype	Former name	Distribution	TTX sensitivity (IC ₅₀)
Nav1.1	Rat I	CNS, sensory neurons	TTX-S (6 nM)
Nav1.2	Rat II	CNS, sensory neurons	TTX-S (12 nM)
Nav1.3	Rat III	CNS, embryonic sensory neurons	TTX-S (4 nM)
Nav1.4	μ 1	Skeletal muscle	TTX-S (5 nM)
Nav1.5	H1	Cardiac muscle, immature and denervated skeletal muscle	TTX-R (1–2 μ M)
Nav1.6	NaCh6	CNS, sensory neurons, nodes of Ranvier in both CNS and PNS	TTX-S (1 nM)
Nav1.7	PN1	Sensory neurons, sympathetic neurons, Schwann cells	TTX-S (4 nM)
Nav1.8	SNS/PN3	Sensory neurons	TTX-R (60 μ M)
Nav1.9	SNS2/NaN	Sensory neurons	TTX-R (40 μ M)

CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; TTX-S, TTX-sensitive; TTX-R, TTX-resistant; IC₅₀, half-maximal inhibitory concentration.

Il est possible de distinguer deux groupes de Nav (tableau 11). Ceux sensibles à la tétrodotoxine ((TTX) (-S)) et ceux résistants à la TTX (-R). La TTX est une toxine inhibitrice sélective des canaux sodiques caractérisée comme une des premières de ce genre et qui sert désormais d'outil dans la compréhension de la douleur (44).

Deux canaux sont majoritairement étudiés dans la douleur, Nav1.7 et Nav1.8. Nav1.7 est abondamment exprimé dans les neurones du ganglion de la racine dorsale et du ganglion sympathique tandis que Nav1.8 est largement exprimé dans les neurones sensoriels primaires, y compris les neurones ganglionnaires des racines dorsales.

Leur présence au niveau neuronal prouve qu'ils ont un rôle important dans la conduction du message douloureux et représentent un axe essentiel dans la prise en charge douloureuse (41).

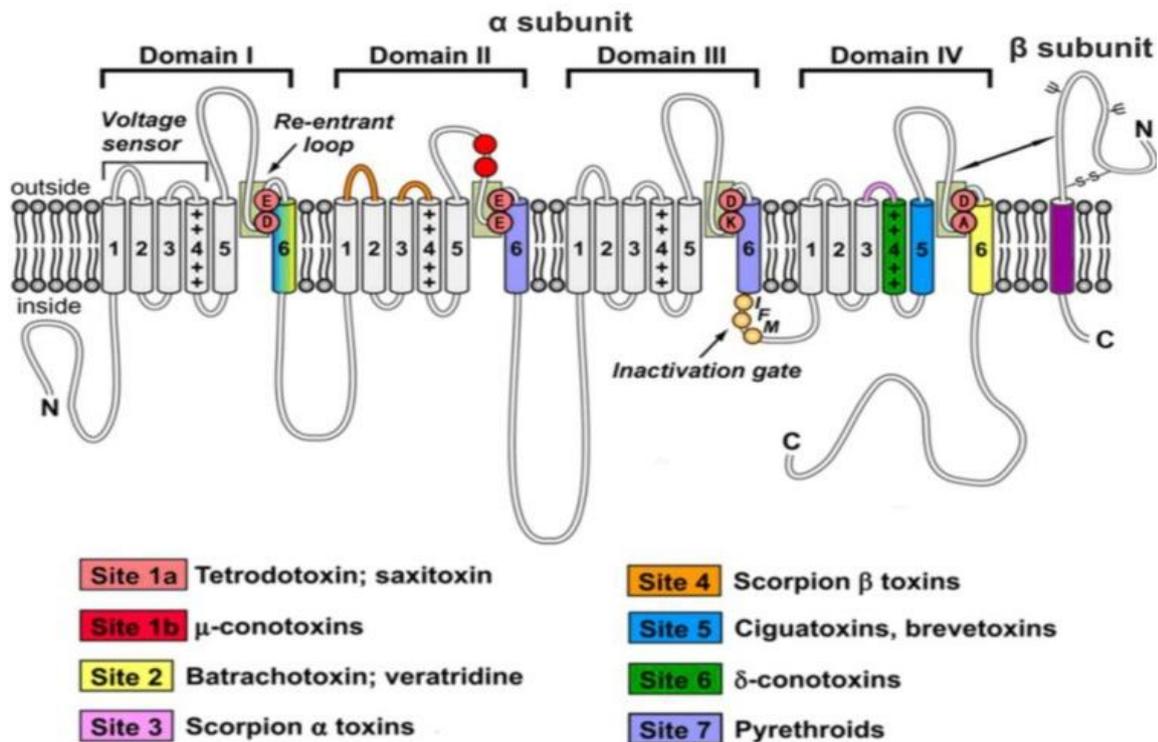


Figure 18 : Représentation des différentes toxines agissant sur les sites sodiques (45)

Sur le site 1 seront utilisées, les toxines bloquant la conductance sodique. Sur les sites 2, 5 et 7 seront utilisées, les toxines agissant sur les récepteurs intra-membranaires et sur les sites 3, 4 et 6 seront utilisées, les toxines agissant sur les récepteurs extracellulaires.

Les différentes toxines ci-dessus seront détaillées par la suite dans chaque partie correspondante.

Les principales recherches sont effectuées sur Nav1.7 codé par le gène SCN9A. Il est supposé que l'action de nombreux analgésiques comme la lidocaïne passent en partie par Nav1.7 mais pour obtenir un effet analgésique, cela nécessite des doses élevées, presque toxiques, avec de nombreux effets indésirables. Ce gène en gagnant une fonction par mutation, entraîne deux neuropathies, le syndrome de douleur paroxystique (PEPD) et l'érythromélgie héréditaire (IE) (46). A l'inverse une mutation fonctionnelle de ce gène entraîne une perte de sensibilité totale à la douleur. En effet le Nav1.7 joue le rôle d'amplificateur dans la transmission de la douleur. De ce fait son inactivation spécifique laisse les messages douloureux sous un seuil imperceptible.

1.2.3. Canaux calciques voltage-dépendants

Les CCDV ont 2 seuils d'activation différents qui les caractérisent : les bas seuils d'activation (BSA) et les hauts seuils d'activation (HSA), activés respectivement par de faibles dépolarisations membranaires ou de fortes dépolarisations membranaires (47).

Les canaux BSA regroupent les canaux de type Transient (T) faisant référence à des courants entrants transitoires. Les canaux HSA, quant à eux, regroupent les canaux de type Long-lasting (L) faisant référence à des courants entrants de longue durée. Ils regroupent aussi les canaux de type Neither (N) ne faisant référence à aucun des 2 premiers. Ce sont ces canaux qui sont le plus impliqués dans la nociception car ils sont principalement exprimés dans les neurones de la moelle épinière (48).

Tout comme les canaux Nav, les CCDV suivent le même schéma structurel et conformationnel. Ils comprennent une sous-unité α formant le pore ionique ainsi des sous-unités β , γ , $\alpha 2\delta$ modulant l'expression membranaire de la sous-unité α . Les CCDV possèdent 4 domaines (I à IV) constitués chacun par 6 segments transmembranaires (S1 à S6). Ces quatre domaines sont reliés entre eux par des boucles extracellulaires. Le domaine I (S3 et S3-S4) est responsable des cinétiques d'activation du canal. L'inactivation voltage-dépendante, quant à elle, est due au segment S6 du domaine I. Quant aux segments S4 des différents domaines, ils sont chargés positivement et forment la région sensible au voltage du canal comme chez les canaux Nav (48). Il existe aussi des boucles reliant les segments entre eux. Celles reliant le S5 au S6 constituent le pore ionique et interviennent dans la sélectivité aux ions Ca^{2+} (47).

Les CCDV participent à l'excitabilité des neurones ainsi qu'à la transmission du message nociceptif. Ces informations ont été découvertes grâce à l'invalidation génique de la sous-unité $\alpha 1\text{B}$. Grâce à un stimuli thermique, une diminution des réponses nociceptives a pu être observée chez des souris dépourvues de la sous-unité $\alpha 1\text{B}$. Cependant les stimuli mécaniques ne semblent pas affecter ces canaux ce qui suggère une sélectivité dans la prise en charge du traitement de la douleur par l'utilisation des CCDV (49).

Les canaux majoritairement étudiés seront les Cav2.2 qui peuvent générer une douleur chronique.

1.2.4. Canaux potassiques voltage-dépendants

Les K⁺ sont présents dans tout le système nerveux central (SNC) et périphérique et représentent la plus grande famille des canaux ioniques. Ces canaux K⁺ contrôlent et régulent l'activité des neurones des voies nociceptives. De ce fait une altération de ces canaux peut provoquer des douleurs aiguës ou chroniques (50).

Les canaux K⁺ suivent également le même schéma conformationnel que les précédents canaux ioniques étudiés. Ils se caractérisent par 3 courants différents, les courants K⁺ à rectification retardée (ID) les courants K⁺ transitoires (IA) et les courants K⁺ de type M (IM) non inactivant (50).

Les IDs sont des courants à haut seuil d'activation. Ils s'activent grâce à une forte dépolarisation membranaire produite par le potentiel d'action. Ils contrôlent la fréquence maximale d'activité des neurones. Les IA s'activent par de faibles dépolarisations membranaires et participent au déclenchement du potentiel d'action. Quant aux IM, ils maintiennent le potentiel de membrane proche du potentiel de repos (50).

Ils existent aussi 4 familles de sous unités α : les Shakers (Kv1.1 à Kv1.8), les KCNQ (Kv7.1 à Kv7.5), les Eag et les Modifier-silencer. Les cibles thérapeutiques dans le traitement de la douleur portent essentiellement sur la famille Shaker et KCNQ. En effet Kv1.1 et Kv1.2 interviennent dans des mécanismes analgésiques à travers des stimuli mécaniques. Quant à Kv7.2 et Kv7.3 il a été prouvé qu'ils intervenaient dans des mécanismes analgésiques à travers des conditions inflammatoires et neuropathiques (50).

2. Utilisation potentielle du venin dans le traitement de la douleur

En vue de trouver des candidats médicaments contre la douleur, les venins sont étudiés et criblés pour trouver des toxines capables d'inhiber les canaux ioniques mais aussi pour trouver des toxines capables de les activer. En effet l'activation, tout comme l'inactivation, améliore les données disponibles sur ces canaux ioniques et sur leur fonctionnement. Cela permettra ainsi d'identifier les caractéristiques clés de la voie de la signalisation de la douleur et d'en connaître les limites.

Le criblage des venins pourra peut-être aussi révéler d'autres canaux inconnus peut-être plus sélectifs dans la signalisation de la douleur.

2.1. Serpents

2.1.1. Serpent Corail du texas



Figure 19 : Serpent corail du texas

Le *Micrurus tener* est connu pour provoquer une douleur insupportable et continue. Ce phénomène est en partie dû à un complexe de protéines de type Kunitz et de type phospholipase A2 nommé MitTx. MitTx est une toxine agoniste persistante et sélective ciblant les canaux ASIC. Plusieurs sous types d'ASIC sont sensibles à MitTx notamment ASIC3 et ASIC2a. En présence de la toxine, ASIC3 et ASIC2a ont nécessité des doses parfois 100 fois plus élevées pour atteindre une activation moitié moins efficace par rapport à une activation faite par le proton lui-même. Pourtant lorsque le pH extracellulaire est acide, l'efficacité de la toxine augmente car elle renforce la puissance des protons lors de l'activation des canaux ASIC (51). Cela suggère que la toxine potentialise l'ouverture des canaux ASIC et que d'autres substances endogènes peuvent également en être responsables. Ces co-activateurs des canaux ASIC pourraient à l'avenir être ciblés et inhibés pour garder le canal fermé.

Il a également été prouvé que MitTx implique les canaux ASIC1 dans les douleurs par lésion tissulaire ou par excès de chaleur. En effet ces canaux contribuent à la détection de la douleur par l'activation de neurones exprimant TRPV1, une famille de récepteurs nociceptifs sensibles aux stimuli thermiques et mécaniques (51).

MitTx propose de nouvelles pistes dans la compréhension de la signalisation de la douleur et de nouvelles opportunités thérapeutiques.

2.1.2. Mamba noir



Figure 20 : Mamba noir

Le mamba noir appelé *Dendroaspis polylepis*, est une espèce endémique d'Afrique. Ce serpent est considéré comme le plus venimeux et le plus agressif de ce continent. Il vit dans les vallées du Sud-Est de l'Afrique et son nom fait référence à la noirceur intérieure de sa gueule.

C'est le serpent le plus rapide du monde avec une détente de 6.39 m/s. Contrairement à ses semblables, le mamba noir est souvent agressif de par son caractère territorial. Peu de prédateurs osent s'attaquer à lui. En effet son venin est l'un des plus mortels au monde. Il entraîne une mort assurée à quiconque se faisant mordre par celui-ci.

Cependant son venin pourrait bien faire l'objet d'un potentiel candidat médicament dans le traitement de la douleur. Dans son venin a été découvert, des molécules analgésiques en faibles quantités : inférieures à 0.5%, appelées mambalgines. Ce sont des fractions peptidiques qui font parties des toxines à 3 doigts. Il en existe 2 isoformes : mambalgines 1 et 2. Ces 2 isoformes, sont toutes deux formés de 57 acides aminés, 8 résidus cystéine ainsi que 4 ponts disulfures. Un seul changement est à noter, le résidu en 4^e position de leur chaîne d'acides aminés : tyrosine pour la mambalgine 1 et phénylalanine pour la mambalgine 2 (52). Le génome étant maintenant connu, les serpents ne sont plus d'aucune utilité quant à l'obtention de ces peptides. La synthèse chimique s'effectue par une ligature à base d'hydrazide à deux segments (53).

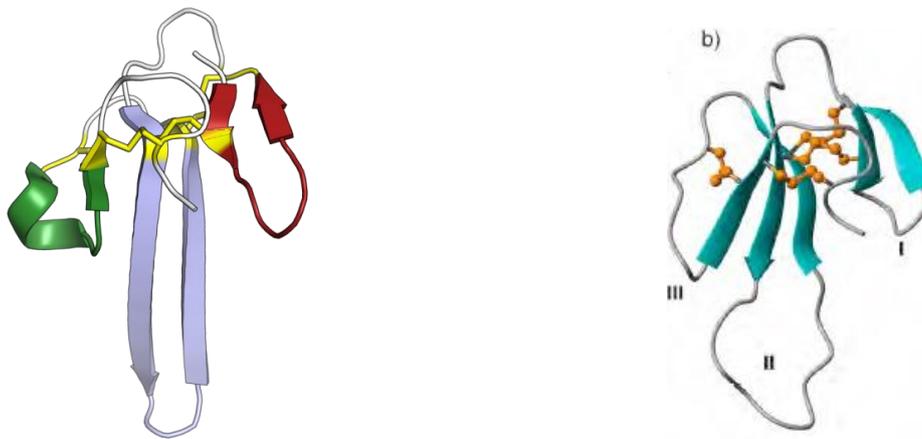


Figure 21 : Structure 3D mambalgine 1 et 2

Les mambalgines répriment la douleur par inhibition spécifique et réversible des ASIC exprimés dans les neurones centraux et/ou périphériques. Les mambalgines 1 et 2 viennent bloquer spécifiquement les hétéromères constitués de sous-unités ASIC1a et ASIC2a dans les neurones centraux. Ils bloquent également ASIC1b au niveau périphérique (34). Cependant les autres sous types de canaux ne sont pas affectés par les mambalgines.

En effet les ASIC sont chargés négativement tandis que les mambalgines ont un pouvoir électrostatique positif élevé. Cela signifie qu'en fonction de leur potentiel électrostatique, les mambalgines viennent se fixer spécifiquement sur les canaux ASIC correspondant (34).

Les mambalgines sont capables de piéger le pH en se liant à la poche acide du domaine extracellulaire des canaux ASIC. De ce fait sans changement de variations de pH, les canaux ASIC restent fermés (52) (54). Ainsi les messages de la sensation de douleur jusqu'au cerveau sont bloqués.

Les mambalgines sont également impliqués dans les inflammations ou dans les excès de nociception. Cela a été confirmé par des tests calibrés de sensibilisation à la douleur, à la fois thermique et mécanique, sur des souris. Des souris ayant reçu des mambalgines purifiées directement dans le système nerveux central ont présenté une absence de réaction vis-à-vis des stimuli douloureux. Les effets analgésiques observés contre la douleur inflammatoire ont impliqués les canaux périphériques ASIC1a et ASIC1b (34).

Il a aussi été démontré que les mambalgines intervenaient dans les douleurs neuropathiques en impliquant ASIC1a.

Dans le cadre d'une comparaison qualitative, les mêmes schémas ont été reproduits avec des souris témoins ayant reçu de la morphine. Les mambalgines induisent une analgésie avec une rapidité et efficacité comparable, voir supérieure à celle de la morphine mais sans les effets indésirables de cette dernière (34).

En effet les mambalgines n'agissent pas sur le système opioïde et n'entraînent pas d'hallucinations, de dépression respiratoire ou de troubles digestifs. Cependant lors d'injections répétées, l'efficacité diminue pour une même dose tout comme les morphiniques. Ce phénomène d'accoutumance est toutefois moins prononcé pour les mambalgines qui restent des molécules convoitées en tant que candidat médicament.

2.1.3. Le mamba vert



Figure 22 : Mamba vert

Le mamba vert appelé *Dendroaspis angusticeps*, vit dans la même zone géographique que son cousin le mamba noir. Son venin est également très puissant et de composition similaire à celui du mamba noir.

Ce serpent a permis de découvrir le 3^e isoforme des mambalgines, la mambalgine-3 (52). La mambalgine-3 se lie également aux canaux ASIC. En fonction de son potentiel électrostatique elle pourrait inhiber d'autres sous types de canaux ASIC que ceux étudiés pour les mambalgines 1 et 2. La mambalgine 3 n'est pas la seule toxine contenue dans le venin du mamba vert à pouvoir inhiber les canaux ASIC. En effet ce mamba contient également dans son venin l' α dendrotoxine (55). Les dendrotoxines sont des neurotoxines présynaptiques qui facilitent la libération d'acétylcholine. Il a été démontré que l' α dendrotoxine inhibe les courants ASIC dans les neurones du ganglion des racines du nerf dorsal (DRG) (55).

De plus l' α dendrotoxine joue également un rôle analgésique dans les neurones du DRG (56). En effet l' α dendrotoxine est un puissant bloqueur sélectif du canal Kv1, canal capable de

moduler la conduction des fibres C nociceptives polymodales. Il a été démontré que les canaux Kv1 participent à l'échec de conduction des fibres C pour contribuer à l'hyperalgie (56). En utilisant l' α dendrotoxine pour bloquer ces canaux, une diminution de l'échec de conduction a été observée signifiant que l' α dendrotoxine peut également induire l'analgésie par le biais des canaux K⁺.

2.2. Arachnides

Les arachnides possèdent des venins où les composés interagissent majoritairement avec les canaux Nav. Pour trouver ces composés, les méthodes de recherches utilisent des tests fluorescents à haut débit. Ce sont des chromatogrammes de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) où les fractions colorées correspondent à des inhibiteurs de Nav1.7. Sept nouvelles molécules interférant sur les canaux Nav viennent d'être identifiées (figure 23).

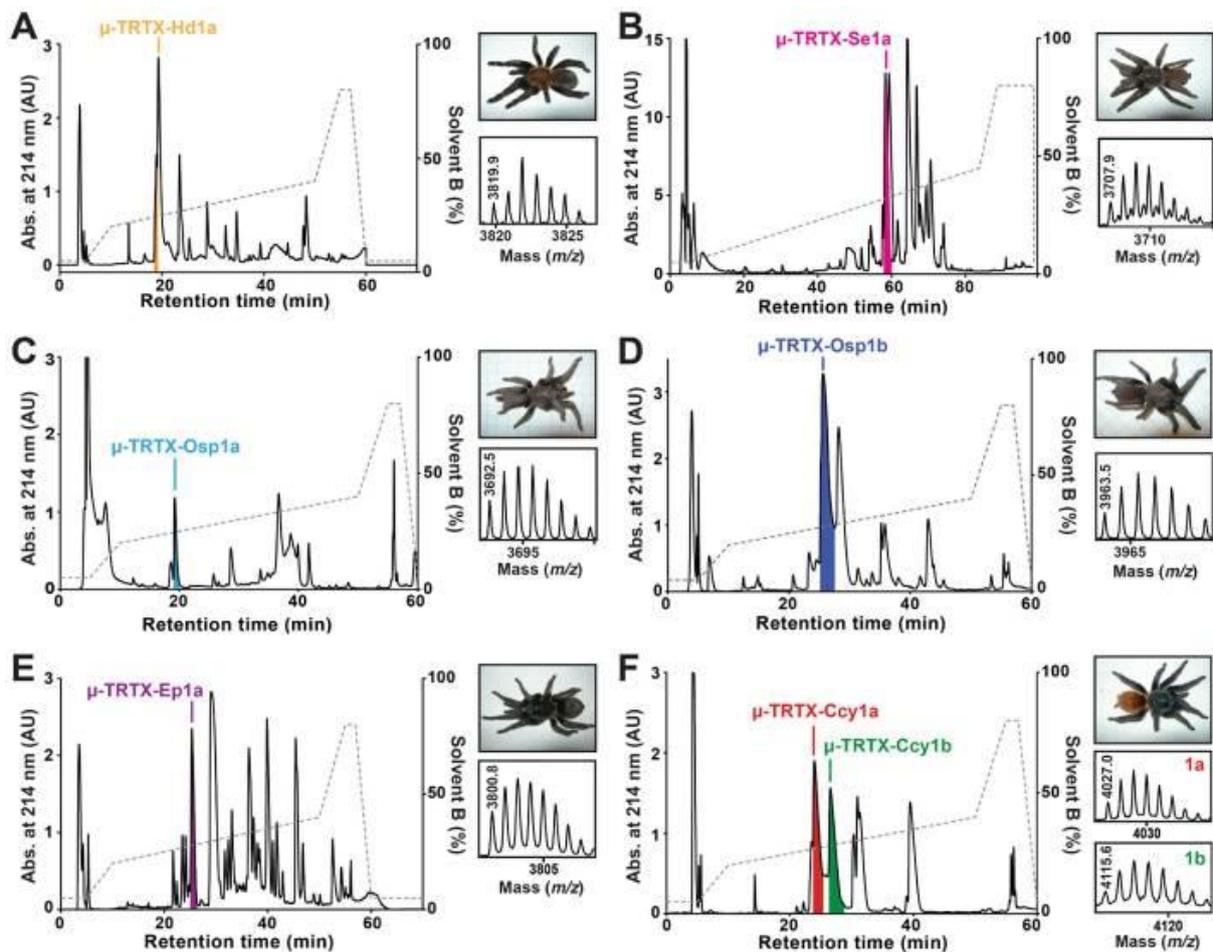


Figure 23 : Représentation graphique de 7 nouvelles molécules modulatrices des canaux sodiques (57)

Il existe près de 45.000 espèces d'araignées soit un total de 10 millions de peptides à traiter. A ce jour, les scientifiques n'en sont qu'à 0.01% d'exploration pharmacologique. Cette marge à traiter laisse de nombreuses perspectives d'avenir aux scientifiques dans la découverte de nouveaux modulateurs sodiques (57).

2.2.1. *Heteroscodra maculata*



Figure 24 : *Heteroscodra maculata*

Heteroscodra maculata est une mygale africaine qui contient un venin neurotoxique. Cette tarentule est connue pour sa molécule δ -théraphotoxine-Hm1a (Hm1a), prometteuse dans le syndrome de Dravet.

Cette toxine a de multiples applications car elle joue également un rôle dans la régulation de l'excitabilité des fibres nerveuses liée à la douleur mécanique. Il a été démontré que Hm1a se liait spécifiquement à Nav1.1. Pourtant le rôle de Nav1.1 dans la nociception n'a jamais été démontré (58).

En effet l'injection de Hm1a chez une souris provoque des réactions nocifensives rapides. Cette réaction défensive a impliqué les fibres A δ myélinisés dont l'implication dans la mécano-réception a été déjà été prouvée (58).

Cela suggère que le blocage de Nav1.1 représente une nouvelle voie pour diminuer la douleur associée à la sensibilisation mécanique.

2.2.2. Mygale à chevrons



Figure 25 : Mygale à chevrons

La mygale à chevrons, *Psalmopoeus cambridgei*, doit à son nom à ses chevrons caractéristiques sur son abdomen. Son venin n'est pas dangereux pour l'Homme mais elle fait partie des mygales capables de sauter et son mauvais caractère n'en fait pas une araignée appréciée.

De son venin est extraite la toxine π -TRTX-Pc1a, la psalmotoxine (PcTx1) (59). Elle inhibe sélectivement ASIC1a mais il a été prouvé que PcTx1 inhibe également ASIC2a (60).

Cette toxine permet de comprendre un peu plus le phénomène d'activation et d'inactivation des canaux ASIC. En effet PcTx1 se fixe sur l'hélice-5 d'ASIC1a où des interactions hydrophobes se produisent. Le motif doigt arginine de PcTx1 inséré dans l'interface de la sous-unité permettra, en interaction avec les autres peptides du canal, l'activation des protons de ce canal (60).

La mygale à chevrons a mis en évidence une autre famille de toxines nommées les vanillotoxines. Les vanillotoxines sont au nombre de 3 : τ / κ -théraphotoxine-Pc1a (VaTx1), τ -théraphotoxine-Pc1b (VaTx2), et τ -theraphotoxin-Pc1c (VacTx3). Ce sont des inhibiteurs des canaux Kv2.1. Les canaux Kv2.1 ont eux aussi été retrouvés dans les fibres A δ myélinisés et leur inhibition pourrait conduire à des effets inducteurs de douleurs (61).

2.2.3. Mygale costaricaine à bouche orange



Figure 26 : Mygale costaricaine à bouche orange

La mygale à bouche orange, *Psalmopoeus reduncus*, est présente dans les contrées d'Amérique et surtout d'Amérique centrale pour leur climat tropical.

Par criblage, β/δ -TRTX-Pre1a (Pre1a) a été identifié dans son venin. Cette toxine inhibe l'activation de Nav1.7 mais aussi de Nav1.1, Nav1.2 et Nav1.6 (62).

Toutes les toxines d'araignées ne sont pas étudiées en priorité pour leur pouvoir analgésique. Celle-ci est intéressante car elle permet d'avancer un peu plus dans la compréhension de l'activation des canaux sodiques voltage-dépendants. En effet elle montre qu'il existe une sélectivité entre les différents segments des domaines de détection I à IV (62).

Les régions S3-S4 sont responsables de n'importe quelle liaison entraînant un effet fonctionnel sur le domaine I à IV. Cependant Pre1a, qui inhibe fortement le DIV seulement par liaison avec les S3-S4, a besoin aussi de S1-S2 pour avoir un impact sur l'effet DIV.

Grâce à ces nouveautés, la toxine Pre1a servira de base et d'outil dans la compréhension de la sélectivité des sous-types des différents modulateurs des canaux Nav.

Une grande famille de toxines d'araignées nommée, NaSpTx pourrait également apporter de l'aide sur le canal Nav1.7. Elle regroupe d'autres toxines d'autres tarentules comme *Ornithoctonus hainana*, et sa toxine μ -TRTX-Hhn1b, *Thrixopelma pruriens* et sa toxine ProTx-III (63), *Hainantoxin-IV* (HNTX-IV) (64) ou encore *Selenocosmia huwena*, et sa toxine l'huwentoxine-IV (μ -TRTX-Hs2a) (65).

2.3. Scorpions

2.3.1. Scorpion d'écorce d'Arizona



Figure 27 : Scorpion d'écorce d'Arizona

Centruroides sculpturatus est un scorpion très commun en Arizona et dans tout le désert de Sonora. Il se distingue par sa petite taille (5 à 7 cm) sa couleur jaune-orangée et ses longs et fins pédipalpes. Il se trouve être la proie de la souris sauterelle du désert qui, grâce à l'évolution, serait devenu insensible au venin de ce scorpion. Chez l'Homme, les toxines de ce venin entraînent des contractions musculaires et une défaillance respiratoire mais chez la souris sauterelle, le venin semble neutraliser toute forme de douleur (66). La seule réaction notable de la souris sauterelle vis-à-vis de la piqûre du scorpion est un rapide toilettage probablement dû à la piqûre de l'aiguillon à travers la peau.

Pour comprendre le phénomène, le venin a été testé sur des souris de laboratoires. Les neurotoxines contenues dans le venin de *Centruroides sculpturatus* ont provoqués des douleurs lancinantes et durables. Ces toxines activent le canal Nav1.7 responsables du déclenchement de la signalisation de la douleur mais n'ont aucun effet sur Nav1.8 (66).

Sur les souris sauterelles, le canal Nav1.8 possède une protéine dont la mutation a entraîné une variation d'acides aminés. Un acide glutamique hydrophile en position 862 permettrait aux toxines du venin de se lier au canal Nav1.8. Cette liaison bloque la propagation du potentiel d'action à travers les canaux Nav et diminue l'excitabilité des neurones pour induire une analgésie (66).

De ce fait le venin de *Centruroides sculpturatus* nous indique que le canal Nav1.8 et les mutations de celui-ci joue un rôle clé dans la douleur et pourrait servir de cible analgésique.

2.3.2. Scorpion doré de mandchourie



Figure 28 : Scorpion doré de mandchourie

Le venin d'un autre scorpion, le *Mesobuthus martensii* démontre l'efficacité des canaux Nav dans la douleur. C'est un scorpion présent sur le continent Asiatique, plus particulièrement en chine. Longtemps utilisé dans la médecine chinoise, son venin a de nombreuses applications notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, le cancer, l'épilepsie et dans la douleur chronique.

Ce scorpion se démarque par un analgesic-antitumor peptide (AGAP) ayant des propriétés antitumoral et analgésique mais présentant aussi des interactions avec les canaux Nav1.4 et Nav1.5 pour le système musculaire et cardiaque dans un autre registre (67).

Des modèles de douleurs par la chaleur ou par injection de produits chimiques nocifs comme le formol ont été comparés à AGAP et à W38G, un mutant d'AGAP pour tester la spécificité des canaux Nav1.7 et Nav1.8. W38G et AGAP ont montré des effets analgésiques presque similaires chez des rongeurs. W38G présente un effet inhibiteur similaire sur Nav1.8 mais une inhibition beaucoup plus faible de Nav1.7 par rapport à AGAP (67).

Mesobuthus martensii, tout comme *Centruroides sculpturatus* nous révèle que l'activité analgésique d'un individu passerait davantage par Nav1.8 que par Nav1.7.

2.4. Cônes marins

2.4.1. *Conus magus*



Figure 29 : *Conus magus*

Le *Conus magus* est un gastéropode marin vivant dans les écosystèmes coralliens et dans les eaux chaudes du bassin indopacifique. Ce cône est une espèce sciaphile et piscivore qui préfère l'obscurité pour chasser et se nourrir de poissons.

Conus magus a permis de découvrir une toxine analgésique considérée comme 1000 fois supérieure à la morphine chez des patients atteints de cancers, l' ω -conotoxine MVIIA (68). Découverte en 1979, elle est aussi appelée SNX-111 ou ziconotide et est commercialisée sous le nom de Prialt® (25).

C'est un inhibiteur irréversible sélectif des CCDV de type N (Cav2.2) qui contrôlent la neurotransmission au niveau de plusieurs synapses. Il bloque la signalisation de la douleur inflammatoire au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. En effet, cette action inhibe la libération de neurotransmetteurs pro-nociceptifs tel que le glutamate, le calcitonin gene-related peptide (CGRP) et la substance P dans le cerveau et la moelle épinière (69).

Il s'injecte par voie intrathécale en perfusion continue dans l'espace sous-arachnoïdien au niveau lombaire car il ne passe pas facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le Prialt® est une alternative intéressante dans les douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements et plus particulièrement à la morphine. Tout comme les mambalgines, il n'entraîne pas d'addiction, de phénomène de tolérance, de sédations ni de dépression respiratoire.

Cependant, c'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui entraîne d'autres effets indésirables à savoir des dysfonctionnements cardiovasculaires graves (70).

Approuvé par la food and drug administration (FDA) et considéré comme innovant dans les années 2000, il n'est que très peu utilisé aujourd'hui. En effet il ne se trouve que dans le secteur hospitalier et son mode d'administration est couteux et invasif.

2.4.2. Conus catus

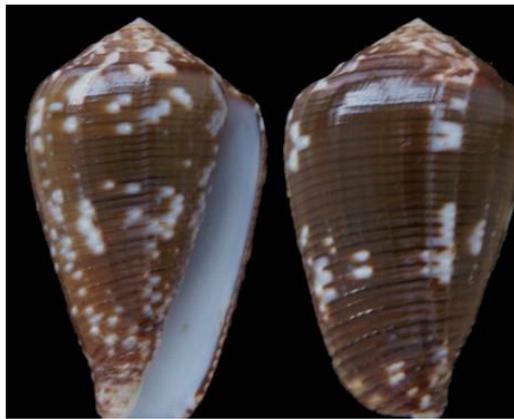


Figure 30 : Conus catus

Une autre molécule antalgique bloquant les CCDV a été découverte chez le Conus catus, une espèce également venimeuse se trouvant dans les mêmes sites géographiques que conus magus. Celle-ci se nomme la ω -conotoxine CVID et elle présente également une sélectivité élevée pour les canaux calciques de type N. Il a été prouvé que la ω -conotoxine CVID avait une fenêtre thérapeutique plus large que la conotoxine MVIIA pour une inhibition irréversible similaire. De ce fait elle est plus facile à administrer et peut s'injecter par voie parentérale. Cela limite aussi les effets indésirables généraux et ceux liés à l'injection intrathécale comme une méningite secondaire (70).

Conus catus a également fourni d'autres conotoxines tels que les ω -conotoxines CVIE et CVIF. Ces dernières présentent une inhibition réversible des CCDV avec une puissance d'inhibition augmentée par rapport à MVIIA et CVID. Cependant les résultats s'inversent (non significativement) lorsque l'on passe d'un modèle-test in vitro à in vivo (70). De ce fait de nombreuses études sont encore nécessaires sur la biodisponibilité des ω -conotoxines avant d'obtenir un candidat médicament.

Partie 4 : Autres domaines d'applications du venin

Le venin est une source d'informations thérapeutiques et participe à de nombreuses applications médicales. En effet, des médicaments sont déjà commercialisés dans plusieurs pathologies autres que la douleur (figure 31). Grâce à l'éthologie et à la toxinologie, il est également possible de découvrir des mécanismes physiologiques et biologiques chez l'animal, reproductibles chez l'Homme.

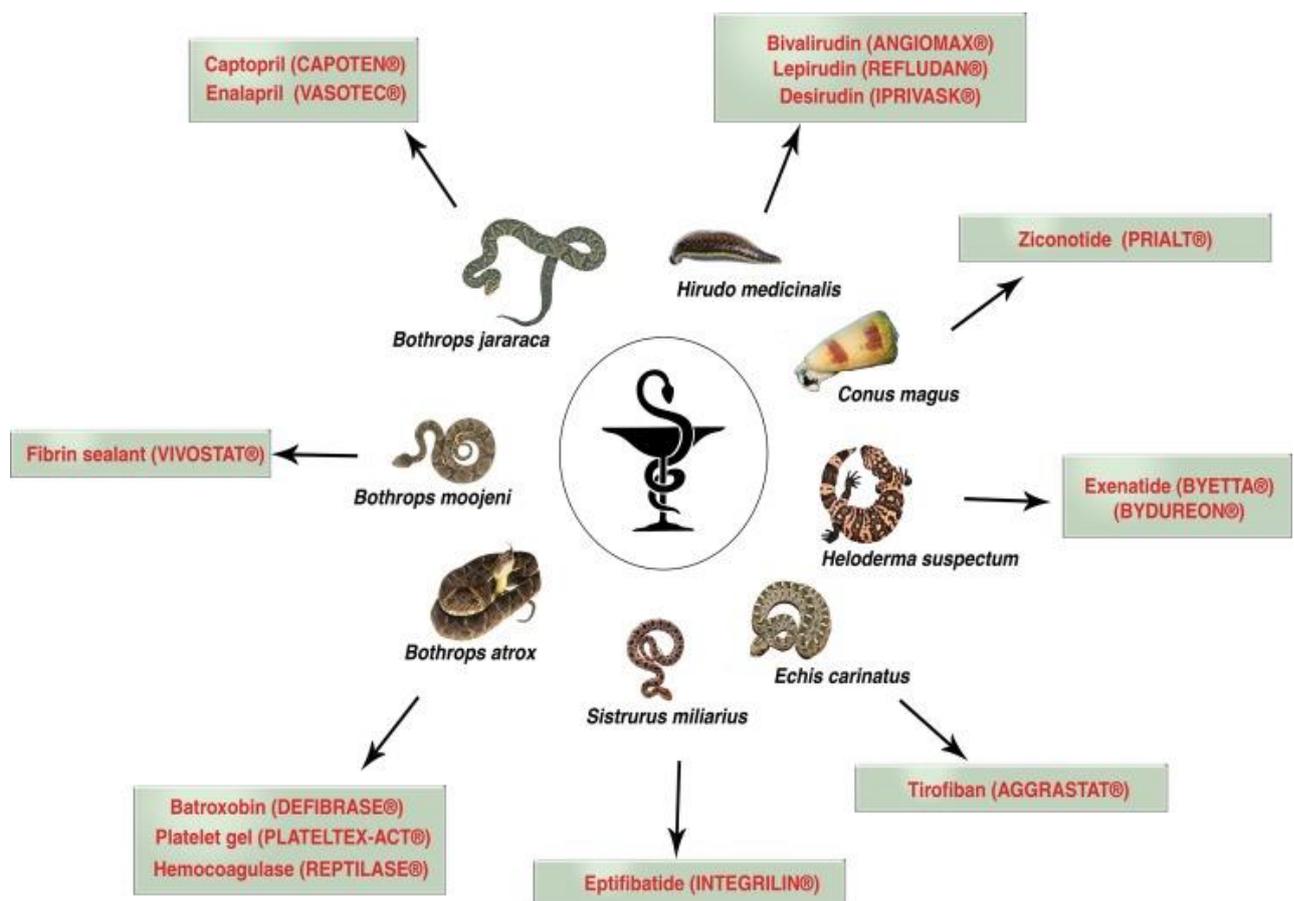


Figure 31 : Liste non exhaustive de médicaments créés grâce au venin (71)

1. Hypertension artérielle

De nombreux médicaments sont proposés dans le traitement de l'HTA. Les β bloquants et les diurétiques ont été utilisés dans la prise en charge de l'HTA dès les années 1950-1960. Les

recherches dans ce domaine n'ont ensuite évolué qu'à partir des années 1980 avec l'arrivée des antagonistes calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Le captopril est à l'origine de cette nouvelle classe thérapeutique (72). L'enzyme de conversion est une enzyme catalysant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Cette dernière est un peptide contribuant à une élévation de la pression artérielle par divers mécanismes tels qu'une vasoconstriction ou encore une rétention hydrosodée directe par une action au niveau rénale ou indirecte par sécrétion d'aldostérone (figure 32).

L'enzyme de conversion est également impliquée dans la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur, en peptides inactifs. Par conséquent, les IEC, en inhibant cette enzyme, réduisent la formation d'angiotensine II et également la dégradation de la bradykinine induisant une diminution de la pression artérielle. Par ailleurs, l'accumulation de la bradykinine suite à l'inhibition de sa dégradation est à l'origine d'effets indésirables bien connus des IEC : une toux sèche et un angio-oedème. A l'origine créé pour traiter l'HTA, le captopril est maintenant aussi utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive, l'infarctus du myocarde et les néphropathies diabétiques.

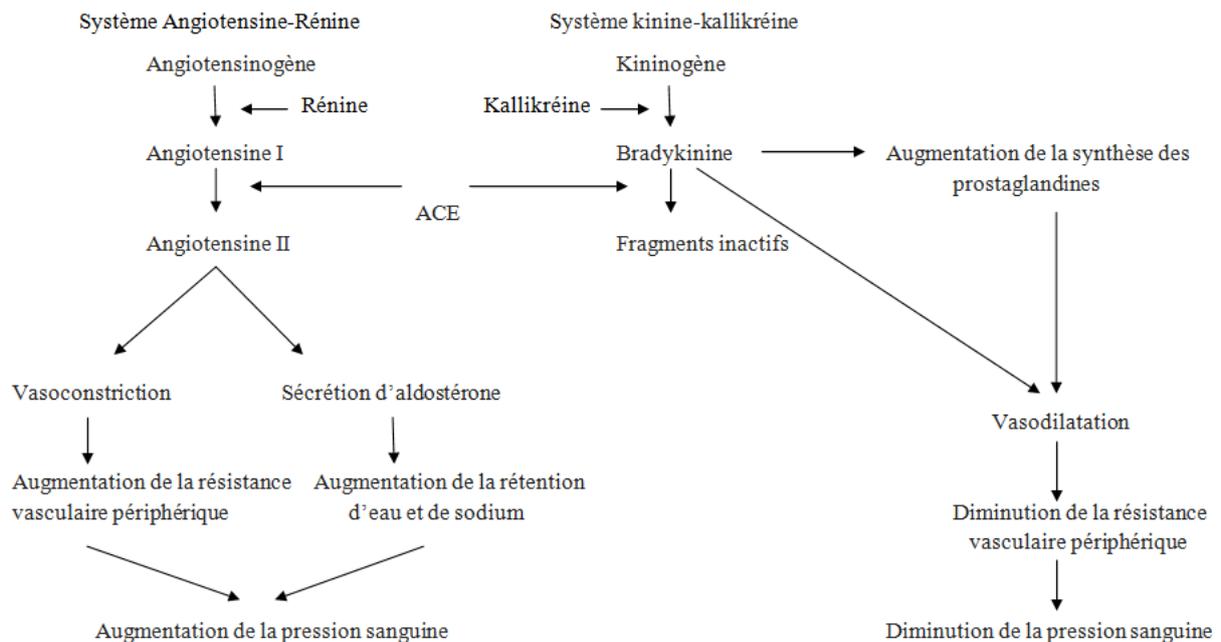


Figure 32 : Rôle de l'IEC dans les mécanismes de pression artérielle (73)

Le captopril fut également le tout premier médicament conçu grâce à l'étude du venin d'animaux, plus précisément celui de la vipère brésilienne, *Bothrops jararaca*. Le bothrops est

issu de la famille des Viperidae, une famille de vipères dont toutes les espèces sont venimeuses. Ce petit reptile mesurant en moyenne 1,50m, vit principalement en Amérique du Sud et dans les Caraïbes (figure 33).



Figure 33 : Bothrops jararaca

L'action du venin du Bothrops a permis de découvrir la bradykinine en 1948. En effet, cette dernière est à l'origine de la chute de la tension artérielle observée chez les victimes de ce serpent (74). De ce même venin, a été découvert le bradykinin potentiating factor (BPF) qui augmente les effets de la bradykinine. En 1970, il a été démontré que le BPF permet l'inactivation de l'enzyme de conversion responsable de la dégradation de la bradykinine. Comme expliqué précédemment, ce facteur intervient également dans la conversion de l'angiotensine (72).

Grâce à la structure moléculaire du BPF, quelques peptides actifs ont été isolés et ont servi de base à la création du captopril commercialisé sous le nom Capoten® en 1981, premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique. Sur les mêmes bases moléculaires du peptide BPF, d'autres dérivés de cette classe thérapeutique virent le jour comme l'énalapril synthétisé en 1983 sous le nom Vasotec®.

2. Diabète

Le diabète est un problème de santé grandissant. D'après l'OMS le nombre de patients diabétiques est passé à 422 millions de personnes en 2014 contre 108 millions en 1980. Ces chiffres ne tiennent pas compte des personnes non diagnostiquées (75).

Le diabète résulte d'une hyperglycémie chronique. Celle-ci est définie par un taux de glucose supérieur à 1.26 g/L de sang à 2 reprises à jeun ou par un taux supérieur à 2 g/L de sang à n'importe quel moment de la journée. Il existe 2 types de diabète, chacun ayant sa propre physiopathologie. Le diabète de type I est caractérisé par un dysfonctionnement dans la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. En revanche le diabète de type II relève d'un dysfonctionnement dans l'utilisation du glucose par l'organisme. Le diabète de type I a une forte incidence chez l'enfant et l'adolescent tandis que le diabète de type II concerne l'adulte. Avec l'âge le glucose est moins bien assimilé par les organes receveurs principaux à savoir, le foie et les muscles par diminution de la sensibilité de ces organes à l'insuline.

2.1. Exénatide

En 1995, l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des patients diabétiques de type II s'est élargi grâce à la découverte de l'exendin-4, dont le brevet a entraîné la fabrication synthétique de l'exénatide (76). Cette molécule est issue du venin du monstre de Gila, *Heloderma suspectum*, un lézard originaire du plus grand désert d'Amérique du Nord, le désert de Sonora (figure 34).



Figure 34 : Monstre de Gila

En liberté, le monstre de Gila peut se contenter de 4 à 5 repas par an. Cette faculté est due à l'exendin-4, une molécule à la fois contenue dans son venin, pour l'injecter à ses proies, mais aussi contenue dans son sang pour la régulation de son métabolisme (77).

L'exendin-4, possède des propriétés hypoglycémiantes. Après plusieurs études cliniques, l'exénatide a été commercialisé sous le nom de Byetta® en 2005. Tout comme le captopril, l'exénatide est le chef de file de sa classe thérapeutique, les incrétino-mimétiques. C'est un analogue du glucagon like peptide (GLP-1). Il possède des propriétés hypoglycémiantes par

stimulation de l'insulino-sécrétion. D'autres propriétés complémentaires à l'insulino-sécrétion ont été mises en évidence comme la diminution de la sécrétion de glucagon, la réduction de la vidange gastrique, pour retarder l'absorption du glucose, ou encore la perte de poids par diminution de l'appétit et augmentation de la satiété (76) (77).

Même si les analogues du GLP-1 présentent des effets secondaires d'ordre digestifs tels que des nausées et des diarrhées, ils ne provoquent pas d'hypoglycémies puisqu'ils sont glucose-dépendants (76). Les hypoglycémies sont des facteurs freins dans le traitement du diabète en raison du retentissement sur la qualité de vie des patients. Des séquelles neurologiques peuvent être occasionnées en cas d'hypoglycémies répétées (78). L'exénatide répond donc aux exigences des nouveaux traitements antidiabétiques.

2.2. Conkunitzin-S1

D'autres molécules non hypoglycémiantes prometteuses dans le traitement du diabète peuvent être retrouvées dans le venin animal. C'est le cas de la conkunitzin-S1 (Conk-S1) issue du *Conus striatus*, un mollusque marin de la famille des Conidae. Le *Conus striatus* se retrouve dans les mers chaudes du bassin indopacifique. Comme tous les cônes, il est venimeux et potentiellement dangereux pour l'Homme.

La Conk-S1 augmente l'activité du potentiel d'action déclenché par le glucose au niveau de la membrane de la cellule β des îlots de Langerhans pour libérer l'insuline. C'est une molécule glucose-dépendante qui entraîne une libération d'insuline en cas d'élévation de la glycémie mais n'entraîne pas d'hypoglycémie lorsque celle-ci est stable ou basse. La Conk-S1 bloque sélectivement les canaux potassiques Kv1.7 et retarde la repolarisation de la cellule β (79).



Figure 35 : Conus striatus



Figure 36 : Conus geographus

Une autre molécule potentielle dans le traitement du diabète est issue du *Conus geographus*. Ce cône, retrouvé dans les mêmes sites géographiques que *Conus striatus*, contient à ce jour l'insuline la plus courte structurellement identifiée au monde, nommée Con-Ins G1. Cette découverte a été réalisée en observant son mode de prédation. Pour se nourrir, ce cône libère dans l'eau un ensemble de molécules contenant notamment Con-Ins G1. Les poissons étant en contact avec l'insuline voient leur activité locomotrice, leur temps de réaction et leur fréquence de mouvements grandement diminués. Cela permet au cône d'engloutir sa victime vivante (80).

Con-Ins G1 présente une structure similaire à l'insuline humaine mais est dépourvue de segment C-terminal de l'isoforme B de l'insuline, qui chez l'Homme, intervient dans l'affinité aux récepteurs de l'insuline. En temps normal lorsque ce segment est absent l'insuline humaine est incapable de se lier à son récepteur. Pourtant lorsqu'on injecte Con-Ins G1 chez l'Homme, elle est capable d'activer les récepteurs humains malgré son absence de segment C-terminal.

Cette molécule pourrait être utilisée comme analogue de l'insuline humaine dans la conception d'insuline ultrarapide dans la prise en charge du diabète (80).

3. Extensions de la recherche sur le cancer

Aujourd'hui la lutte contre le cancer est un enjeu de santé publique majeur qui touche tous les pays du globe. En effet, l'OMS démontre qu'un décès sur 6 est dû au cancer, ce qui le place

en 2^e position dans les causes de décès dans le monde derrière les maladies cardiovasculaires (81).

Le cancer est une multiplication anarchique de cellules au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules forment un amas appelé tumeur. Pour se développer la tumeur utilise un procédé nommé angiogénèse. C'est la formation de vaisseaux sanguins qui serviront à alimenter la tumeur en oxygène mais aussi en nutriments. Le cancer provoque le décès chez un individu par l'altération des différents organes essentiels au fonctionnement de l'organisme. Une seule tumeur peut être à l'origine de plusieurs autres par formation de métastases. En effet une fois alimentée, la tumeur grossit, lyse les membranes juxtaposées et permet aux cellules cancéreuses d'envahir d'autres tissus (82).

Les cellules cancéreuses dites malignes se développent plus rapidement que les cellules saines rendant les chimiothérapies cytotoxiques rapidement inefficaces (figure 37).

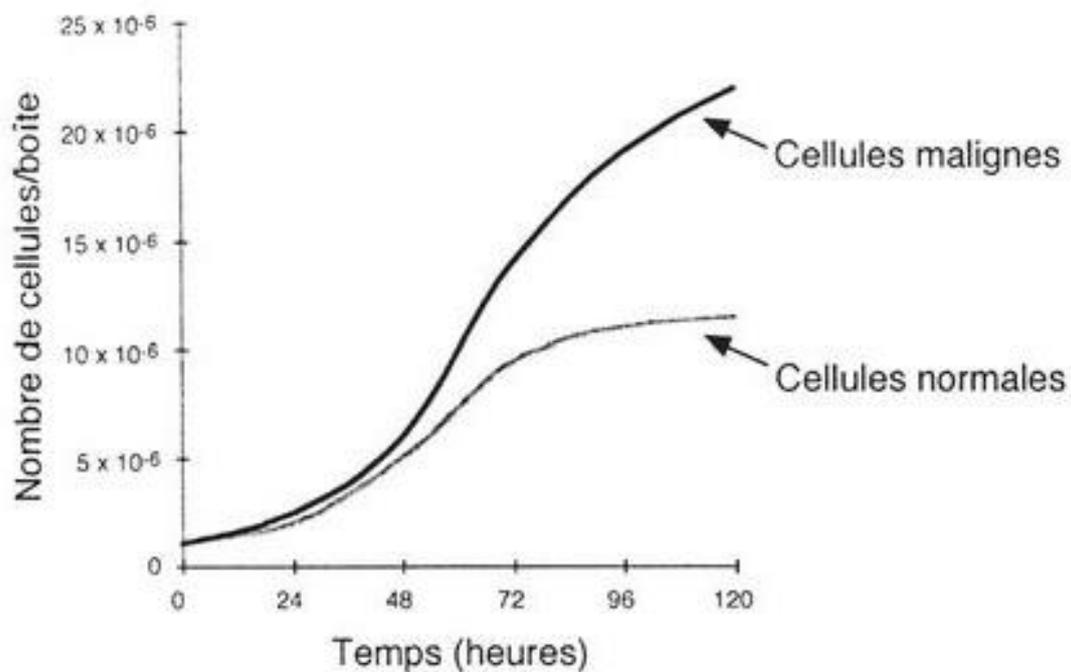


Figure 37 : Croissance cellulaire (83)

L'enjeu des traitements contre le cancer est de trouver des molécules capables de détruire des cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines.

3.1. Palytoxine

La palytoxine (PLTX), dont la production est due à une variété de corail de la famille des Palythoa, présente une spécificité et une efficacité beaucoup plus importante sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines à des doses de l'ordre du nanomolaire et agit à doses très faibles sur plusieurs lignées cancéreuses (84). A l'état naturel ou lors de l'achat de ces coraux dans le secteur de l'aquariophilie, les accidents sont nombreux.

La toxine agit sur les pompes Na^+/K^+ ATPase (adénosine triphosphate) et la transforme en un canal cationique non sélectif. PLTX se fixe sur la pompe comme sur un récepteur pour entraîner une surcharge intracellulaire de Na^+ . La cellule équilibre alors la charge de Na^+ en activant l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Cette activation secondaire conduit à un afflux de calcium intracellulaire avec dépolarisation de la membrane qui aboutit à la mort cellulaire par modifications des gradients ioniques (85) (86).

Il a été démontré que des concentrations croissantes de PLTX induisaient des altérations morphologiques des cellules cancéreuses avec notamment des gonflements (figure 38). Ces gonflements sont un signe de lésion de la membrane avec une perte de l'intégrité cellulaire. A ces mêmes concentrations, la PLTX n'a pas d'effet significatif sur les cellules non cancéreuses ce qui répond aujourd'hui aux attentes des nouveaux traitements contre le cancer (figure 38) (84).

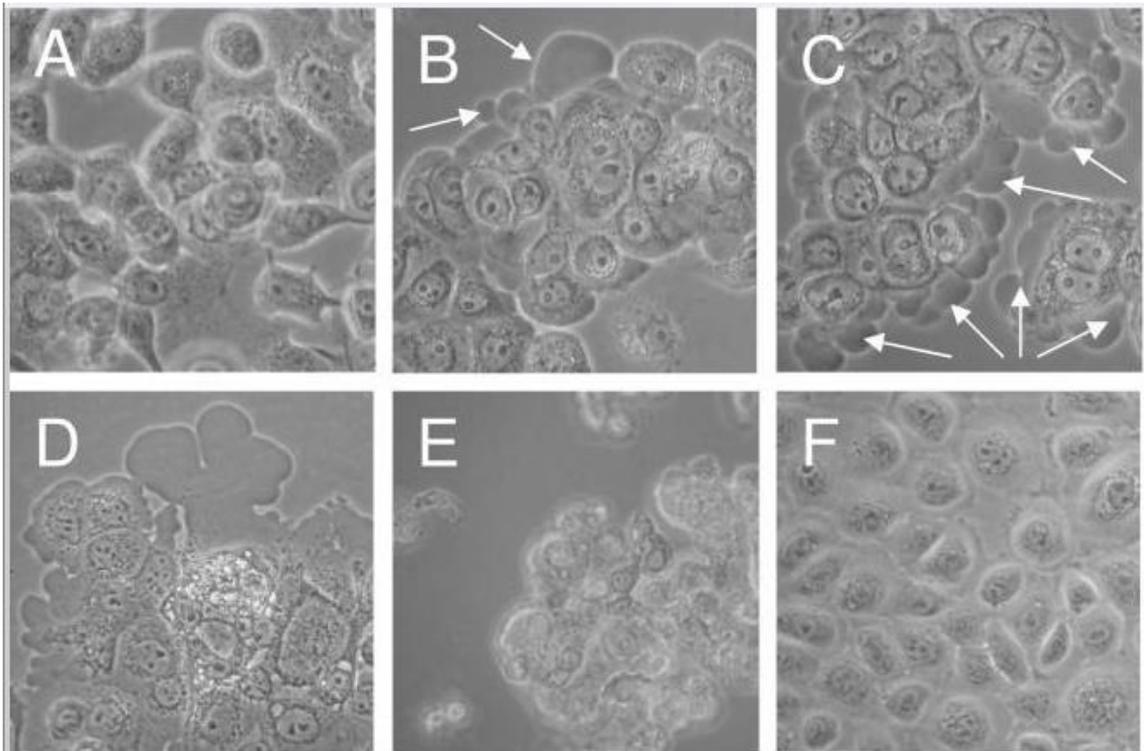


Figure 38 : Aspects morphologiques des cellules de carcinomes/saines en réponse à la PLTX (84)

A : Cellules tumorales sans PLTX B, C et D : Cellules tumorales avec PLTX F : Cellules non cancéreuses du groupe témoin E : Destruction des cellules tumorales Flèches : Gonflements cellulaires

Des études ont également montré que la PLTX pouvait aussi se comporter comme un promoteur tumoral, c'est-à-dire favoriser la prolifération cellulaire des cellules tumorales. Par liaison avec la pompe Na^+/K^+ ATPase, PLTX est également capable de moduler les cascades de signalisation de la protéine kinase MAP. En effet MAP kinase joue un rôle clé dans le contrôle de la prolifération des cellules cancéreuses (84).

La PLTX présente donc des propriétés anticancéreuses spécifiques contrastées par des propriétés promotrices de la tumeur. Ces dernières permettent néanmoins de trouver des mécanismes alternatifs à la destruction tumorale directe en modulant des cibles importantes (MAP kinase) de la carcinogénèse (84).

3.2. Gonearrestide

Le gonearrestide, extrait du venin de scorpion *Androctonus*, est un peptide qui présente lui aussi un grand intérêt en tant que potentiel candidat médicament anticancéreux. Tout comme la PLTX, il ne présente presque pas de toxicité vis-à-vis des cellules saines. Cependant, à

l'inverse de la PLTX, il ne détruit pas les cellules cancéreuses mais agit par inhibition de la prolifération cellulaire et stoppe celle-ci en phase G1 (figure 39) (87). Pour rappel, la croissance cellulaire se décompose en 4 phases nommées respectivement G1, où la cellule acquiert sa fonction génétique, S pour la réplication de l'acide désoxyriboNucléique (ADN), G2 où la cellule répare les erreurs de réplication et M pour la division cellulaire. G1 et G2 sont des points de restriction permettant à la cellule de continuer ou non son cycle de reproduction cellulaire.

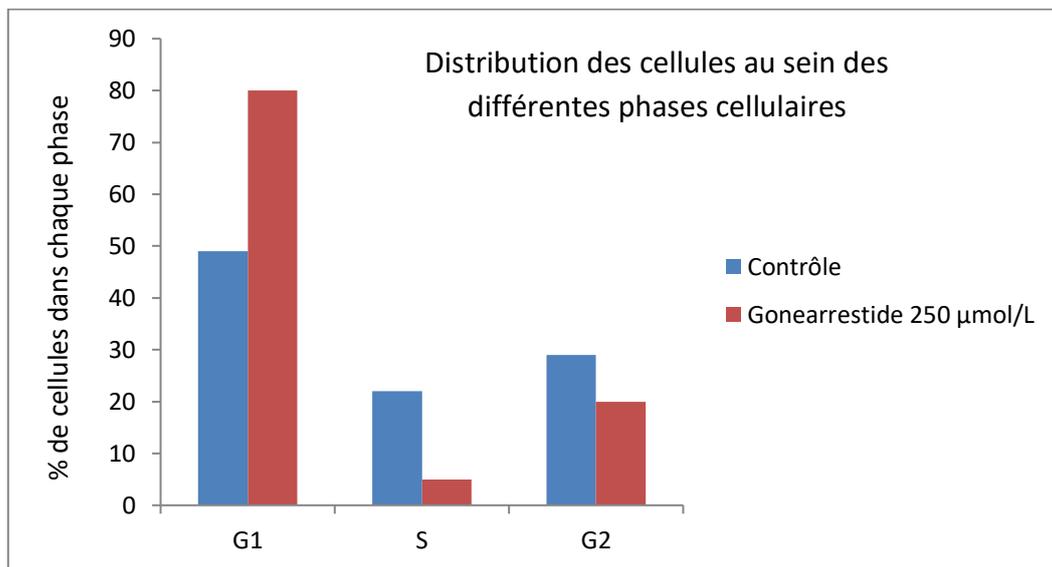


Figure 39 : Graphique représentant l'action antiprolifératif du gonearrestide (87)

Le gonearrestide bloque la cellule cancéreuse au stade G1 et cela se traduit par une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses (figure 39). En revanche les cellules saines continuent leur croissance cellulaire sans être affectées par le gonearrestide et sans être bloquées au point de restriction G1.

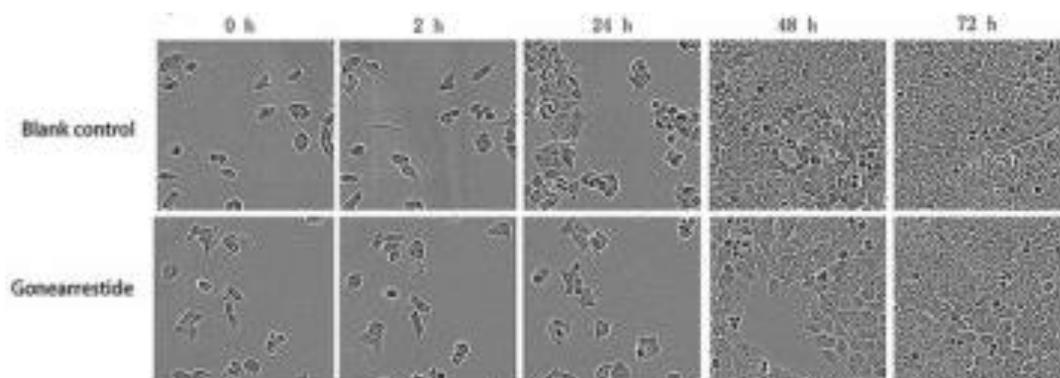


Figure 40 : Croissance cellulaire de lignées du cancer du côlon humain (87)

Le gonearrestide possède également un effet antiprolifératif grâce à une succession d'actions dans les voies de signalisation de la cellule cancéreuse. Au sein de la membrane de la cellule cancéreuse, le gonearrestide affecterait un phospholipide, le phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3). Celui-ci se transformerait en un phospholipide, le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) qui entraînerait une inhibition de la protéine kinase B (Akt) sous-jacente. Cette voie Akt est la voie de signalisation permettant aux cellules de passer de la phase G1 à S par transduction du signal. De ce fait le PIP2 régulerait négativement cette voie de signalisation pour ralentir le développement et la prolifération des cellules cancéreuses.

D'autres molécules sont encore à étudier en ce sens, comme la bengaline. Cette dernière est issue du venin du scorpion noir indien *Heterometrus bengalensis*. Elle aurait également un effet antiprolifératif par induction de l'apoptose mais agirait par une autre voie, la voie mitochondriale (88). La mélittine, composant majeur du venin d'abeille, est capable, quant à elle, d'induire une apoptose des cellules de carcinome hépatocellulaire en communion avec le facteur de nécrose tumorale TRAIL (89).

La liste des peptides dérivés de venin contre le cancer n'est pas exhaustive. Ces peptides nous permettent à l'heure actuelle de mieux comprendre les mécanismes et les signaux qui régissent la croissance, la division et le développement des cellules cancéreuses. Ils nous aident à fournir une cytotoxicité spécifique qui répond aux attentes des nouveaux traitements anticancéreux.

4. Outils diagnostics

Les molécules présentées précédemment agissent directement sur l'organisme en tant que médicaments. Cependant, d'autres toxines sont utilisées aussi sous forme de solution moléculaire pour mettre en évidence une pathologie ou pour aider les professionnels de santé à réaliser un examen diagnostique.

4.1. Chlorotoxine

Aujourd'hui la chlorotoxine (CTX) se démarque en tant que marqueur spécifique du gliome cérébral.

La CTX est issue du scorpion israélien, *Leiurus quinquestriatus* aussi appelé le scorpion jaune de Palestine. Ce scorpion vit dans les climats désertiques d'Afrique et d'Asie. C'est un scorpion très agressif et son élevage en terrarium dans le cadre de recherches scientifiques est délicat. Cependant malgré son puissant venin neurotoxique, les cas d'envenimation restent locaux et les décès sont rares (90).



Figure 41 : Scorpion jaune de Palestine

La CTX est capable de franchir la BHE pour se lier aux cellules tumorales neuronales. Sans réaction sur les cellules cérébrales saines, elle se lie principalement sur les tumeurs neuroectodermiques tels que le neuroblastome, le médulloblastome et le glioblastome. Ce sont des tumeurs malignes invasives, notamment le glioblastome qui présente un pouvoir de prolifération important. De ce fait, lors d'interventions chirurgicales visant à retirer la ou les tumeurs, les résections sont souvent partielles et les récurrences de cancers sont systématiques (71) (91).

La CTX est un inhibiteur des canaux chlorure voltage-dépendants. Les gliomes expriment tous un courant chlorure sensible à CTX tandis que ce courant semble absent dans les cellules saines ou non gliales. Grâce à cette spécificité, la molécule BLZ-100, composée de CTX et d'un colorant fluorescent vert, l'indocyanine, a été créée pour distinguer les tissus tumoraux résiduels. La BLZ-100 pourrait devenir un outil de criblage spécifique et important dans la résection des gliomes guidée par fluorescence. Une étude de phase I est actuellement en cours sur des enfants et des adultes pour tester l'innocuité de la molécule (71) (91) (92).

Grâce à sa liaison spécifique sur les gliomes, il est également possible d'envisager la CTX comme un vecteur d'agents anti-tumoraux au sein même de la cellule cancéreuse. Un conjugué à base de platine, un puissant agent alkylant de l'ADN, et de CTX a déjà été créé et

des études *in vitro* sont en cours pour déterminer la viabilité du conjugué lors de son introduction dans l'organisme (93).

4.2. Marinobufagénine

En service obstétrique, le diagnostic de pré-éclampsie pourrait se perfectionner grâce à une molécule également issue de venin, la marinobufagénine. Celle-ci provient du crapaud buffle, *Rhinella marina*, un crapaud d'Amérique du sud, d'Indonésie et d'Océanie. C'est un crapaud imposant, un des plus gros batraciens après la salamandre de Chine (figure 42). Cependant cette espèce n'est pas connue pour ses dimensions mais pour son caractère prolifique et nuisible.



Figure 42 : Crapaud buffle

La pré-éclampsie correspond à une hypertension artérielle associée à une protéinurie. Elle peut entraîner des crises convulsives pour la mère et un retard de croissance intra-utérin pour l'enfant. La pré-éclampsie est détectée à partir de la 20^e semaine de grossesse mais plus le diagnostic est posé précocement et plus les risques présentés ci-dessus peuvent être évités.

La marinobufagénine, tout comme chez le crapaud buffle, est présente à l'état naturel chez l'être humain. De plus, des études antérieures suggèrent que la concentration sanguine de marinobufagénine est augmentée en cas de pré-éclampsie. Pour augmenter la sélectivité des tests, augmenter la sensibilité, s'assurer de la présence de la toxine et éviter les faux positifs, il suffit de purifier la marinobufagénine issue du crapaud buffle à l'aide d'un spectromètre de masse. Une fois purifiée il serait alors envisageable de l'utiliser comme outil diagnostic précoce en mesurant son taux chez la femme enceinte (94).

Conclusion et perspectives

Les pathologies du monde moderne sont de plus en plus nombreuses et l'arsenal thérapeutique utilisé aujourd'hui reste limité. De plus notre compréhension des fonctions biologiques saines et pathologiques est incomplète. Le venin offre des opportunités thérapeutiques dans l'élaboration d'outils pharmacologiques mais aussi dans l'élaboration de médicaments. Il représente une source d'inspiration et contient une énorme quantité de composés bio-optimisés.

Certaines toxines ont déjà révélé leur importance auprès des canaux ioniques dans la transmission des messages douloureux. Elles permettent d'envisager de nouveaux traitements efficaces dans un monde où la demande d'antalgiques est grandissante.

En observant les modèles animaux venimeux il a déjà été possible de concevoir des médicaments comme le captopril utilisé aujourd'hui dans le traitement de l'hypertension artérielle. En suivant le principe de Krugg, selon lequel il existe un meilleur spécimen animal pour toutes les questions scientifiques, les chercheurs espèrent trouver d'autres candidats médicaments à l'intérieur du venin.

Bibliographie

1. The pitohui bird contains deadly batrachotoxin [Internet]. Office for Science and Society. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.mcgill.ca/oss/article/did-you-know/pitohui-bird-contains-deadly-batrachotoxin>
2. Morsures de serpents venimeux [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
3. Paschoal JFB, Yamaguchi J, Miranda JRR, Carretero G, Melo RL, Santos RAS, et al. Insights into cardiovascular effects of proline-rich oligopeptide (Bj-PRO-10c) revealed by structure-activity analyses: dissociation of antihypertensive and bradycardic effects. *Amino Acids*. févr 2014;46(2):401-13.
4. VENINS, Les venins en recherche biologique et médicale - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/venins/6-les-venins-en-recherche-biologique-et-medicale/>
5. CEA. Toxines, récepteurs et canaux ioniques [Internet]. CEA/Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot. 2017 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: http://www.cea.fr/drf/joliot/Pages/Entites_de_recherche/medicaments_technologies_sante/SIMOPRO/LTMB/Toxines-recepteurs-canaux-ioniques.aspx
6. Venins de serpent et envenimations - Toxicologie des venins - IRD Éditions [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://books.openedition.org/irdeditions/10621?lang=fr>
7. Arnaud Depil-Duval. Envenimations vipérines [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 18:48:14 UTC [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/ArnaudDepilDuval/envenimations-viprines>
8. La Fonction Venimeuse, ROLLARD Christine, CHIPPAUX Jean-Philippe, GOYFFON Max. Extrait [Internet]. calameo.com. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/001282136af5bdf4c0fa7>
9. Fry BG, Roelants K, Champagne DE, Scheib H, Tyndall JDA, King GF, et al. The Toxicogenomic Multiverse: Convergent Recruitment of Proteins Into Animal Venoms. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2009;10(1):483-511.
10. Besson T. Étude de la régulation pharmacologique des canaux ioniques ASIC par des toxines animales. 12 déc 2016 [cité 30 juill 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01489724>
11. Chippaux J-P. Place de l'immunothérapie dans le traitement actuel des envenimations ophidiennes. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2013;197(4-5):993-1006.
12. Reorganizing the protein space at the Universal Protein Resource (UniProt). *Nucleic Acids Res*. janv 2012;40(Database issue):D71-5.

13. Aubry PP. Envenimations par les animaux terrestres. :12.
14. Larréché S. Conduite à tenir devant une morsure de serpent. :82.
15. missions-etranger_mors-piqu.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: https://www.dgdr.cnrs.fr/drh/protect-soc/documents/missions-etranger_mors-piqu.pdf
16. Morsures d'araignées - Lésions et intoxications [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/1%C3%A9sions-et-intoxications/morsures-et-piq%C3%BBres/morsures-d%E2%80%99araign%C3%A9es>
17. Letourneux Y, Molgo J. BIODIVERSITY OF THE GENUS CONUS (FLEMING, 1822): A RICH SOURCE OF BIOACTIVE PEPTIDES. :26.
18. Yves MM, Karim MA. Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) : Mme CONAN Muriel, Professeur d'anglais Mme CALAGUE, Professeur d'éducation physique. :467.
19. THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE - PDF [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/28256984-These-pour-le-diplome-d-etat-de-docteur-en-pharmacie.html>
20. Foelix RF. Biology of Spiders. OUP USA/Georg Thieme Verlag; 1996. 340 p.
21. Nezha C, Soulaymani A, Mokhtari A, Bencheikh R. Les envenimations scorpioniques à l'hôpital provincial de Beni Mellal. Médecine tropicale: revue du Corps de santé colonial. 1 janv 2009;69:33-6.
22. Rouschmeyer L. Clé de détermination simplifiée des Scorpions. :15.
23. Cordeiro FA, Amorim FG, Anjolette FAP, Arantes EC. Arachnids of medical importance in Brazil: main active compounds present in scorpion and spider venoms and tick saliva. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis [Internet]. 13 août 2015 [cité 31 juill 2019];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535291/>
24. Netgen. Envenimations marines [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2482/23833>
25. Letourneux Y-M, Alliot A. Les mollusques du genre Conus et les applications thérapeutiques de leurs venins. France; 2004.
26. Conotoxin Gene Superfamilies [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278219/>
27. Gao B, Peng C, Yang J, Yi Y, Zhang J, Shi Q. Cone Snails: A Big Store of Conotoxins for Novel Drug Discovery. Toxins (Basel) [Internet]. 7 déc 2017 [cité 31 juill 2019];9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744117/>
28. King GF, Gentz MC, Escoubas P, Nicholson GM. A rational nomenclature for naming peptide toxins from spiders and other venomous animals. Toxicon. août 2008;52(2):264-76.

29. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
30. cp_sanofi_-_etude_sur_les_francais_et_la_douleur_-_octobre_2014.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: http://sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/partenaires/Sanofi/cp_sanofi_-_etude_sur_les_francais_et_la_douleur_-_octobre_2014.pdf
31. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013;36.
32. Sol J-C. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
33. Lingueglia E. Douleur et canaux ioniques : une mise à jour importante mais pas encore majeure. *Douleur analg.* 1 déc 2016;29(4):187-8.
34. Kweon H-J, Suh B-C. Acid-sensing ion channels (ASICs): therapeutic targets for neurological diseases and their regulation. *BMB Rep.* juin 2013;46(6):295-304.
35. Kreple CJ, Lu Y, Taugher RJ, Schwager-Gutman AL, Du J, Stump M, et al. Acid-sensing ion channels contribute to synaptic transmission and inhibit cocaine-evoked plasticity. *Nat Neurosci.* août 2014;17(8):1083-91.
36. ASICS AND NEUROPEPTIDES [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458394/>
37. Price MP, Gong H, Parsons MG, Kundert JR, Reznikov LR, Bernardinelli L, et al. Localization and Behaviors in Null Mice Suggest that ASIC1 and ASIC2 Modulate Responses to Aversive Stimuli. *Genes Brain Behav.* févr 2014;13(2):179-94.
38. Mamet J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. ProInflammatory Mediators, Stimulators of Sensory Neuron Excitability via the Expression of Acid-Sensing Ion Channels. *The Journal of Neuroscience.* 15 déc 2002;22(24):10662-70.
39. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807551>
40. Targeting sodium channel voltage sensors with spider toxins [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847040/>
41. Catterall WA. Catterall, W. A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26, 13-25. *Neuron.* 1 mai 2000;26:13-25.
42. Lolignier S, Bonnet C, Gaudioso C, Noël J, Ruel J, Amsalem M, et al. The Nav1.9 channel is a key determinant of cold pain sensation and cold allodynia. *Cell Rep.* 19 mai 2015;11(7):1067-78.
43. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet.* nov 2013;45(11):1399-404.

44. Cummins TR, Waxman SG. Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J Neurosci*. 15 mai 1997;17(10):3503-14.
45. Zhang F, Xu X, Li T, Liu Z. Shellfish Toxins Targeting Voltage-Gated Sodium Channels. *Mar Drugs*. 28 nov 2013;11(12):4698-723.
46. Spider-Venom Peptides as Therapeutics [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153181/>
47. Weiss N, Waard MD. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2006;22(4):396-404.
48. Nargeot J, Charnet P. Diversité moléculaire des canaux calciques : du gène à la fonction. *médecine/sciences*. 1994;10(12):1293.
49. Hatakeyama S, Wakamori M, Ino M, Miyamoto N, Takahashi E, Yoshinaga T, et al. Differential nociceptive responses in mice lacking the alpha(1B) subunit of N-type Ca(2+) channels. *Neuroreport*. 8 août 2001;12(11):2423-7.
50. Busseroles J, Noël J. La douleur sous le contrôle des canaux potassiques. *Douleur analg*. 1 déc 2016;29(4):204-11.
51. A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226747/>
52. Mourier G, Salinas M, Kessler P, Stura EA, Leblanc M, Tepshi L, et al. Mambalgin-1 Pain-relieving Peptide, Stepwise Solid-phase Synthesis, Crystal Structure, and Functional Domain for Acid-sensing Ion Channel 1a Inhibition. *J Biol Chem*. 5 févr 2016;291(6):2616-29.
53. Lan H, Wu K, Zheng Y, Pan M, Huang Y-C, Gao S, et al. Total synthesis of mambalgin-1/2/3 by two-segment hydrazide-based native chemical ligation. *J Pept Sci*. mai 2016;22(5):320-6.
54. Binding Site and Inhibitory Mechanism of the Mambalgin-2 Pain-relieving Peptide on Acid-sensing Ion Channel 1a [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036345/>
55. Báez A, Salceda E, Fló M, Graña M, Fernández C, Vega R, et al. α -Dendrotoxin inhibits the ASIC current in dorsal root ganglion neurons from rat. *Neurosci Lett*. 8 oct 2015;606:42-7.
56. Wang X-C, Wang S, Zhang M, Gao F, Yin C, Li H, et al. α -Dendrotoxin-sensitive Kv1 channels contribute to conduction failure of polymodal nociceptive C-fibers from rat coccygeal nerve. *J Neurophysiol*. 1 févr 2016;115(2):947-57.
57. Seven novel modulators of the analgesic target NaV 1.7 uncovered using a high-throughput venom-based discovery approach [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4409898/>

58. Selective spider toxins reveal a role for Nav1.1 channel in mechanical pain [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919188/>
59. Saez NJ, Mobli M, Bieri M, Chassagnon IR, Malde AK, Gamsjaeger R, et al. A dynamic pharmacophore drives the interaction between Psalmotoxin-1 and the putative drug target acid-sensing ion channel 1a. *Mol Pharmacol*. nov 2011;80(5):796-808.
60. Joeres N, Augustinowski K, Neuhof A, Assmann M, Gründer S. Functional and pharmacological characterization of two different ASIC1a/2a heteromers reveals their sensitivity to the spider toxin PcTx1. *Scientific Reports*. 9 juin 2016;6:27647.
61. Jami S, Erickson A, Brierley SM, Vetter I. Pain-Causing Venom Peptides: Insights into Sensory Neuron Pharmacology. *Toxins (Basel)* [Internet]. 27 déc 2017 [cité 31 juill 2019];10(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793102/>
62. Wingerd JS, Mozar CA, Ussing CA, Murali SS, Chin YK-Y, Cristofori-Armstrong B, et al. The tarantula toxin β/δ -TRTX-Pre1a highlights the importance of the S1-S2 voltage-sensor region for sodium channel subtype selectivity. *Sci Rep*. 20 2017;7(1):974.
63. Cardoso FC, Dekan Z, Rosengren KJ, Erickson A, Vetter I, Deuis JR, et al. Identification and Characterization of ProTx-III [μ -TRTX-Tp1a], a New Voltage-Gated Sodium Channel Inhibitor from Venom of the Tarantula *Thrixopelma pruriens*. *Mol Pharmacol*. 1 août 2015;88(2):291-303.
64. Synthesis and Analgesic Effects of μ -TRTX-Hhn1b on Models of Inflammatory and Neuropathic Pain [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147587/>
65. Function and solution structure of huwentoxin-IV, a potent neuronal tetrodotoxin (TTX)-sensitive sodium channel antagonist from Chinese bird spider... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228241>
66. Rowe AH, Xiao Y, Rowe MP, Cummins TR, Zakon HH. Voltage-Gated Sodium Channel in Grasshopper Mice Defends Against Bark Scorpion Toxin. *Science*. 25 oct 2013;342(6157):441-6.
67. Xu Y, Meng X, Hou X, Sun J, Kong X, Sun Y, et al. A mutant of the *Buthus martensii* Karsch antitumor-analgesic peptide exhibits reduced inhibition to hNav1.4 and hNav1.5 channels while retaining analgesic activity. *J Biol Chem*. 11 mars 2017;292(44):18270-80.
68. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA*. 7 janv 2004;291(1):63-70.
69. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654521/>

70. Novel ω -conotoxins from *C. catus* reverse signs of mouse inflammatory pain after systemic administration [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853768/>
71. Ma R, Mahadevappa R, Kwok HF. Venom-based peptide therapy: insights into anti-cancer mechanism. *Oncotarget*. 11 oct 2017;8(59):100908-30.
72. Bakhle YS, Flower RJ. Sergio Henrique Ferreira (1934–2016). *Br J Pharmacol*. févr 2017;174(4):341-2.
73. Murray BA, FitzGerald RJ. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: biochemistry, bioactivity and production. *Curr Pharm Des*. 2007;13(8):773-91.
74. Histoire de la biologie et de la médecine [Internet]. De Boeck Supérieur. 2019 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807315136-histoire-de-la-biologie-et-de-la-medecine>
75. Diabète [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
76. 53897-Exenatide-History-FINAL-original.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.multivu.com/assets/53897/documents/53897-Exenatide-History-FINAL-original.pdf>
77. Netgen. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 31 juill 2019]. 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>
78. Lacherade J. Les conséquences de l'hypoglycémie. *Réanimation*. juill 2008;17(5):437-41.
79. Finol-Urdaneta RK, Remedi MS, Raasch W, Becker S, Clark RB, Strüver N, et al. Block of Kv1.7 potassium currents increases glucose-stimulated insulin secretion. *EMBO Mol Med*. mai 2012;4(5):424-34.
80. Menting JG, Gajewiak J, MacRaild CA, Chou DH-C, Disotuar MM, Smith NA, et al. A minimized human insulin-receptor-binding motif revealed in a *Conus geographus* venom insulin. *Nat Struct Mol Biol*. oct 2016;23(10):916-20.
81. Cancer [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
82. Dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Dysfonctionnement-de-la-cellule>
83. Les origines du cancer [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-origines-du-cancer--9782130563945.htm>

84. Görögh T, Bèress L, Quabius ES, Ambrosch P, Hoffmann M. Head and neck cancer cells and xenografts are very sensitive to palytoxin: decrease of c-jun n-terminale kinase-3 expression enhances palytoxin toxicity. *Mol Cancer*. 14 févr 2013;12:12.
85. Calon T, Sinno-Tellier S, de Haro L. Etude des cas rapportés au réseau des Centres antipoison de 2000 à 2017. :32.
86. Schilling WP, Snyder D, Sinkins WG, Estacion M. Palytoxin-induced cell death cascade in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol, Cell Physiol*. oct 2006;291(4):C657-667.
87. Li B, Lyu P, Xi X, Ge L, Mahadevappa R, Shaw C, et al. Triggering of cancer cell cycle arrest by a novel scorpion venom-derived peptide—Gonearrestide. *J Cell Mol Med*. sept 2018;22(9):4460-73.
88. Gupta SD, Gomes A, Debnath A, Saha A, Gomes A. Apoptosis induction in human leukemic cells by a novel protein Bengalin, isolated from Indian black scorpion venom: through mitochondrial pathway and inhibition of heat shock proteins. *Chem Biol Interact*. 27 janv 2010;183(2):293-303.
89. Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, et al. Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting IkappaBalpha kinase-NFkappaB. *J Biol Chem*. 6 févr 2009;284(6):3804-13.
90. l_quinquestriatus_info.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ntnu.no/ub/scorpion-files/l_quinquestriatus_info.pdf
91. Cohen G, Burks SR, Frank JA. Chlorotoxin—A Multimodal Imaging Platform for Targeting Glioma Tumors. *Toxins (Basel)* [Internet]. 26 nov 2018 [cité 31 juill 2019];10(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316809/>
92. Fluorescent guided surgical resection of glioma using targeted molecular imaging agents: a literature review [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915969/>
93. Platinum(IV)-chlorotoxin (CTX) conjugates for targeting cancer cells [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350571/>
94. L'UMONS n°26 - Juin-Août 2017 [Internet]. calameo.com. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/000265915b0269f7bebbb>

Le venin et son utilisation thérapeutique : Application dans la douleur et autres perspectives

Résumé

Le venin a toujours été perçu comme nocif et dangereux. Cela tient au fait que les espèces venimeuses les plus connues comme les serpents, les scorpions ou les araignées s'en servent en partie pour engendrer la mort chez leurs proies. Ces espèces ont également mauvaise réputation car de nombreux incidents (amputations, comas, morts) sur l'Homme ont été recensés. Pourtant le venin est d'une grande richesse pharmacologique. De nombreux médicaments existent actuellement grâce à l'étude et à la reproduction synthétique de molécules actives présentes à l'intérieur du venin. Le venin permet également de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques dans le traitement et la compréhension de pathologies chroniques comme la douleur. Il souligne l'importance des canaux ioniques dans la transmission du message douloureux et grâce à lui de nouvelles familles pharmacologiques dépourvus d'effets indésirables pourraient voir le jour.

Mots clés : Venin, toxines, message douloureux, canaux ioniques, analgésiques
Venom, toxins, pain message, ion channels, painkillers

Venom has always been perceived as harmful and dangerous. This is because the most famous venomous species such as snakes, scorpions or spiders use them in part to cause death in their prey. These species also have bad reputation because many incidents (amputations, comas, deaths) were enumerated on Human beings Yet the venom is of great pharmacological richness. Many drugs currently exist through the study and synthetic reproduction of active molecules present inside the venom. Venom can also find new therapeutic avenues for the treatment and understanding of chronic conditions such as pain. He emphasizes the importance of ion channels in the transmission of the painful message and thanks to him new pharmacological families devoid of undesirable effects could emerge.

Jury : Présidente : M^{me} Popovici Theodora, Professeur de Toxicologie
Membres : M^f Chillon Jean-Marc, Directeur de thèse et Doyen de la faculté
M^f Damiens Mathieu, Docteur en Pharmacie