

# VENINS SCORPIONIQUES ET THROMBOINFLAMMATION

Kheir Eddine Kerboua <sup>1,2,\*</sup>, Saadia Lasla <sup>2</sup>, Ryad Hadj Habib <sup>2</sup>, Tamadhort Bechouni <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Desert Medicine, Faculty of Medicine, University of Kasdi Merbah, Ouargla, Algeria

<sup>2</sup> Laboratory of Immunology, Regional Military University Hospital of Oran, Oran, Algeria

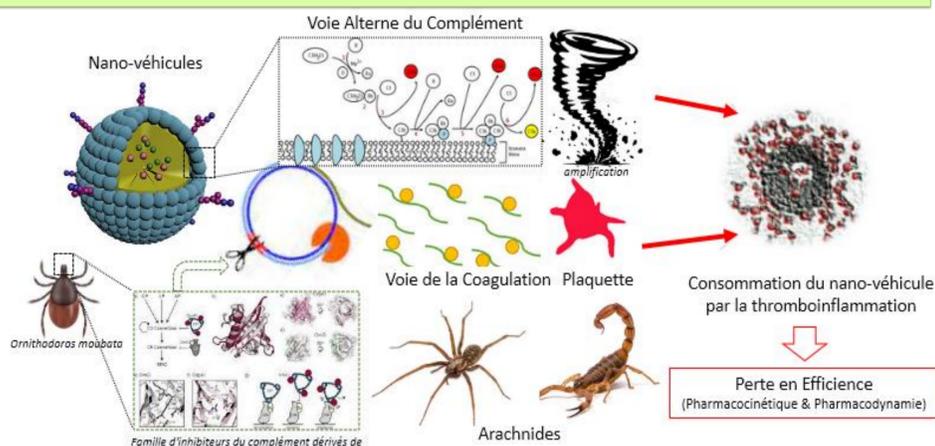
**Résumé :** Notre projet est centré sur le screening pharmacologique des venins scorpioniques de la faune algérienne sur les cascades enzymatiques du système du complément et celles de la coagulation. En effet, les venins de huit espèces algériennes (*Androctonus australis*, *Androctonus amoereuxi*, *Hottentota sp.*, *Buthus tunetanus*, *Buthacus arenicola*, *Buthacus samiea*, *Orthochirus innesi* et *Scorpio punicus*) ont été testés après leur incubation avec des pools de plasma pour leur pouvoir d'activation de la VAC par la technique AP100, la voie classique (VCC) par la technique CH50, la coagulation par la technique de retardement ou d'accélération du TQ et la technique de Césari et Boquet. Des fragments F(ab)'2 d'Ipsacorp® à activité para-spécifique large sur les venins de la faune algérienne ont été utilisés dans nos expérimentations pour objectiver la disparition de l'effet pharmacologique après la neutralisation antigénique.

Résultats : Les venins des espèces non venimeuses pour l'homme montrent une excellente activité anticoagulante : *S. punicus* à 1.6 µg/mL, *B. arenicola* et *B. samiea* à 8 µg/mL et le venin de *Orthochirus innesi* à 1.6 µg/mL.

**Mots-clés:** venins scorpioniques, thromboinflammation, système du complément, système de coagulation.

## I- Introduction :

La thromboinflammation représente le principal obstacle aux nanovéhicules pharmacologiques et implants exposés à la circulation sanguine suite à l'activation de l'hémostase initié par l'activation de la voie alterne du complément (VAC). Depuis le développement du médicament Conversin® à partir d'arthropodes pour concourir le médicament le plus cher au monde dans l'année de sa commercialisation (Eculizumab®), une ruée scientifico-industrielle est constatée dans la valorisation thérapeutique des venins d'arthropodes et d'autres animaux venimeux.



## II- Matériels et méthode:

Tableau 1. Dosages fonctionnels par AP100 & CH50

	NHP (µl)	Venom (µl)	scorpion immunotherapy (µl)
<i>A.australis</i>	200	43.5	3
<i>A.amoreuxi</i>	200	43.5	3
<i>A.aeneus</i>	200	43.5	3
<i>B.occitanus</i>	200	43.5	3
<i>B.arenicola</i>	200	43.5	3
<i>B.samiea</i>	200	43.5	3
<i>O.innesi</i>	200	43.5	3
<i>S.punicus</i>	200	43.5	3

Tableau 2. Test de coagulation selon la technique de Césari et Boquet.

Tube	Venin (µl)	Concentration de venin	Sérum (µl)	Eau physiologique (µl)	Plasma (µl)	CaCl <sub>2</sub> (µl)	Vain Basal (µg/ml)
1	Dilution 0.125	0.125	9	1	0.2	100	
2	1%	0.0125	9	1	0.2	100	
3	0.025	0.025	9	1	0.2	100	
4	Dilution 0.125	0.125	9	1	0.2	50	
5	0.1%	0.0125	9	1	0.2	50	
6	0.025	0.025	9	1	0.2	50	
7	Dilution 0.125	0.125	9	1	0.2	5	
8	0.01%	0.0125	9	1	0.2	5	
9	0.025	0.025	9	1	0.2	5	
T1	0	0.125	11.25	1	0.2	0	
T2	0	0.025	9.1	1	0.250	0	
T3	0	0.025	10.95	1	0.250	0	

Mesure d'activité coagulante après neutralisation du venin par F (ab)'2 (SAS)

Tube	Venin	Eau physiologique	F (ab)'2 (SAS)	0.001mg/ml CaCl <sub>2</sub>		
				T1	T2	T3
Volume (ml)	0.075	0.05	0.015	0.2	0.225	0.250



Fig.2 Test CH50

Fig.3. Test AP100

Fig.4. Test de coagulation et de fibrinolyse

## III- Résultats et discussion:

Mesure d'activité anticoagulante de venin des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiea*, et *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus*, *Orthochirus innesi*.

Essai	Dilution	1mg/ml			0.1mg/ml			0.001mg/ml CaCl <sub>2</sub>				
		Tube	4	5	6	7	8	9	T1	T2	T3	
	Espèce											
	Concentration du venin (µg/ml)		80	50	16	8	5	1.6	0.13	0.14	0.16	
	Volume (ml)		0.125	0.075	0.025	0.125	0.075	0.025	0.2	0.225	0.25	
1	<i>Buthacus aerinecola</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	1	1	
	<i>Buthacus samiea</i>	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0	1	1	1	
	<i>Scorpio punicus</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	1	1	
	<i>Buthus occitanus</i>	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0	1	1	1	
	<i>Orthochirus innesi</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	1	1	
2	<i>Buthacus aerinecola</i>					-1	-1	0	1	3		
	<i>Buthacus samiea</i>					-1	-1	0	1	3		
	<i>Scorpio punicus</i>					-1	-1	0	1	3		
	<i>Buthus occitanus</i>					-1	-1	0	1	3		
Moyen	<i>Buthacus aerinecola</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	2		
	<i>Buthacus samiea</i>	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0	1	2		
	<i>Scorpio punicus</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	2		
	<i>Buthus occitanus</i>	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0	1	2		
	<i>Orthochirus innesi</i>	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	1	2		

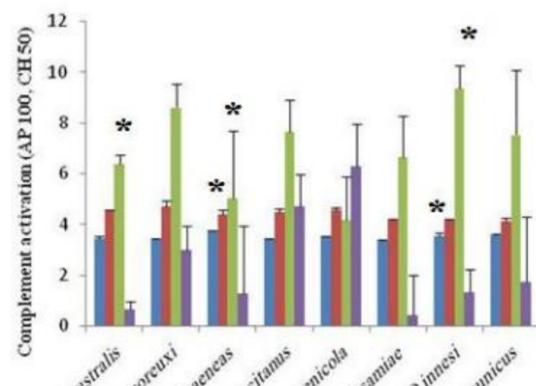


Fig.5. Comparaison de l'activation de la voie Classique et la voie alterne des venins des huit espèces avec ou sans neutralisation

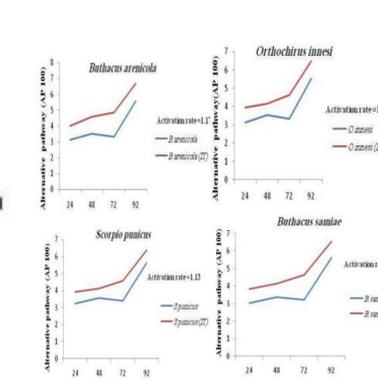


Fig.6. les venins d'intérêt n'amplifient pas la voie alterne du complément

### Conclusion:

L'arsenal thérapeutique à base de venins ne cesse de s'étendre (Ziconotide, exenatide, lixisenatide, bivalirudin, desirudin, captopril, enalapril, tiofiban, epifibatide, batroxobin, cobratide ....etc). La majorité de ces molécules ciblent les cascades plasmatiques comme le Captopril® (approuvé en 1981) sur le système de bradykinine. Notre découverte de l'activité anticoagulante des venins de scorpions non venimeux pour l'homme ouvre des perspectives sérieuses pour la recherche et développement de molécules thérapeutiques dans le domaine de la thromboinflammation.

Activité anticoagulante *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiea*, *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus* et *Orthochirus innesi* après neutralisation des venins par F (ab)'2

Espèce	Tube	0.001mg/ml CaCl <sub>2</sub>		
		Venin	Venin + IT	T1 T2 T3
	Volume (ml)	0.075	IT (0.015ml)	0.2 0.225 0.250
	Concentration µg/ml	5		0.13 0.14 0.16
<i>Scorpio punicus</i>		-1	3	1 1 3
<i>Buthacus aerinecola</i>		-1	3	1 1 3
<i>Buthacus samiea</i>		-1	-1	1 1 3
<i>Buthus occitanus</i>		-1	-1	1 1 3
<i>Orthochirus innesi</i>		-1	3	1 1 3