



La fonction venimeuse

Sous la direction de

Christine Rollard, Jean-Philippe Chippaux
Max Goyffon

L*avoisier*
TEC & DOC

La fonction venimeuse

Sous la direction de
Christine Rollard, Jean-Philippe Chippaux, Max Goyffon

Chez le même éditeur

Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen

Collection Phytothérapie pratique

Victoria Hammiche, Rachida Merad, Mohamed Azzouz, 2013

Plantes à risques

Dietrich Frohne, Hans-Jürgen Pfänder, Robert Anton, 2009

Animaux venimeux et vénéreux

Dietrich Mebs, Max Goyffon, 2006

Plantes toxiques - Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux

Jean Bruneton, 2005

Envenimations, intoxications

Françoise Goudey-Perrière, Évelyne Benoit, Simone Puiseux-Dao, Cassian Bon, 2004

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Edition : Laurence Sourdillon

Fabrication : Estelle Perez

Couverture : Isabelle Godenèche

Mise en pages : Patrick Leleux

Impression : Présence Graphique, Monts

Illustrations de couverture

Latrodectus mactans (Famille : Theridiidae) source Wikimedia Commons, cliché F. Geller-Grimm, 2009

Guêpe Vespidae (Hymenoptera) © Ird-Cirad / P. Silvie, 2011

Fer de lance (*Bothrops asper*) © naturexpose.com / O. Dangles et F. Nowicki, 2010

Chapon (*Scorpaena scrofa*) © Ird / Thomas Changeux, 2011

Préface

Depuis le Néolithique et au cours des différentes époques de l'Antiquité, les animaux venimeux, serpents et scorpions, ont fasciné les peuples et généré des pratiques plus ou moins prophylactiques dont certaines étaient fondées sur la crédulité. À la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e, les travaux scientifiques sur la toxicologie, la sérothérapie et la découverte de l'anaphylaxie en 2002 par deux océanographes français, P. Portier et C. Richet (prix Nobel de médecine 1913) étudiant les Actinies ont permis de mieux contrôler les envenimations. De nos jours, la crainte des venins et de leurs animaux porteurs persiste, avec chaque année plusieurs millions de morsures de serpents et piqûres de scorpions entraînant une mortalité de l'ordre de 100 000 à 150 000 décès. Par ailleurs, l'augmentation de la démographie dans les zones intertropicales, les flux migratoires de différentes origines y compris le tourisme, montrent que les animaux venimeux constituent un problème de santé publique dans les pays concernés.

Le mérite de l'ouvrage sur la fonction venimeuse, sous la direction de Christine Rollard, Jean-Philippe Chippaux et Max Goyffon, est d'avoir associé une trentaine de spécialistes de renommée internationale, pour présenter la diversité des venins et des appareils venimeux rencontrés dans les différents phylums des vertébrés et non-vertébrés. Cette présentation bénéficie de l'expérience et de l'actualisation des cours annuels sur les animaux venimeux dispensés depuis 1981 au Muséum national d'Histoire naturelle et illustre la renommée de l'école française de toxicologie.

Par rapport aux toxines des organismes vivants procaryotes (toxines bactériennes par exemple) ou eucaryotes (animaux et végétaux, curare par exemple), les venins sont définis comme « des poisons d'origine animale représentant des armes d'attaque ou de défense d'un animal sur une autre espèce y compris l'homme ». À partir de cette définition, l'ouvrage se divise en deux ensembles. Le premier concerne les animaux venimeux actifs capables d'injecter leur venin, le second les animaux venimeux passifs dont le venin est utilisé à des fins défensives par des sécrétions externes ou internes. Dans les deux cas l'illustration pertinente avec des schémas ou des photographies et la présentation des connaissances récentes montrent la diversité et l'importance relative de la fonction venimeuse dans chaque phylum. Tous les Scorpions (environ 2000 espèces), les Cnidaires sont venimeux ainsi que la plupart des Araignées (99,9 % des 40 000 espèces décrites). Sur les quelques 3000 espèces de serpents décrites, environ 600 sont venimeuses et sont regroupées au sein des Viperidæ, des Elapidæ et des Atractaspididæ, les Colubroidea conservant quelques espèces « opisthoglyphes ». Chez les Insectes ce sont les

Hyménoptères et les fourmis qui constituent des espèces venimeuses. Par contre, les mammifères et les oiseaux venimeux se réduisent à quelques espèces.

La diversité des appareils ou dispositifs venimeux parmi des animaux actifs est présentée en détail, elle peut se résumer à des soies urticantes (Annélides, Insectes Lépidoptères, Araignées mygales), à des cnidocystes caractéristiques des Cnidaires (Méduses, Actinies), dards et stylets (Scorpions, Insectes Hyménoptères, Gastéropodes Conidés, Echinodermes, Poissons venimeux, Mammifères Monotrèmes), morsures (Serpents, Araignées, Myriapodes Chilopodes, Mollusques Céphalopodes, Lézards Héloïdermes...). Dans le cas des animaux venimeux passifs des sécrétions externes sont observées chez les non-vertébrés (Myriapodes Diplo-podes, Insectes vésicants tels les Coléoptères Meloidea et Staphylinidae...), et des sécrétions internes chez les Poissons, Oiseaux et Mammifères.

Cette présentation constitue une synthèse remarquable, elle permet de mieux utiliser et gérer la multitude des données accessibles par les différents moteurs numériques. Les experts rapportent les résultats impressionnants réalisés ces dernières décennies sur la biochimie, la structure moléculaire des composés des venins de Serpents et de Scorpions qui deviennent des outils précieux voire indispensables pour aborder l'étude des mécanismes fondamentaux du vivant. Dans un avenir à court terme, la connaissance des génomes des animaux venimeux et les méthodes biotechnologiques liées à la protéomique, à la transcriptomique vont amplifier la découverte de nouvelles molécules susceptibles de contribuer à la maîtrise des processus infectieux, physiologiques voire environnementaux.

La lecture des différents chapitres est agréable, d'un accès grand public, avec de multiples commentaires susceptibles d'intéresser les curieux. La dangerosité des plages et des eaux riches en cuboméduses peut s'expliquer par la densité impressionnante de cnidocystes (cellules urticantes des Cnidaires) avec, chez les espèces les plus dangereuses telle *Chiromex fleckeri* (encore dénommée « la main qui tue »), la présence d'environ 3 millions de cnidocystes par centimètre carré de tentacules, capables de se décharger en 700 nanosecondes. De même, les amateurs de plongée sous-marine ou les collectionneurs de beaux coquillages dans les eaux australiennes se méfieront des Mollusques Conidae qui contiennent des conotoxines redoutables par leurs effets sur les jonctions neuromusculaires. L'ouvrage met aussi en évidence des conseils en cas d'envenimation lors des morsures de Serpents ou de piqûres de Scorpions et des méthodes pratiques pour repérer les Scorpions grâce à la fluorescence de leur cuticule en lumière ultraviolette, à l'aide d'une simple lampe à UVA.

Il faut remercier et féliciter les auteurs pour avoir réussi ce livre clair, richement illustré, tout en soulignant le potentiel exceptionnel des biomolécules des venins qui constituent un arsenal inestimable pour le développement de nouvelles stratégies médicales ou l'analyse des processus fondamentaux du vivant. *La fonction venimeuse* s'adresse aux biologistes, vétérinaires, médecins, naturalistes intéressés par la biodiversité mais aussi aux enseignants et étudiants des différents parcours de masters ou concours du domaine des Sciences de la Vie, ainsi que les populations et les voyageurs des zones intertropicales.

Joseph SCHRÉVEL

Professeur émérite, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Auteurs

Christine Rollard, Maître de conférences, Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité (ISYEB) UMR 7205, CNRS, MNHN, UPMC, EPHE, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Jean-Philippe Chippaux, Directeur de Recherche à l'Institut de recherche pour le développement

Max Goyffon, Attaché honoraire, Département régulation, développement et diversité moléculaire du Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Avec la collaboration de

Stephen Baghdigian, Professeur des universités, Institut des sciences de l'évolution de Montpellier UMR CNRS 5554, Université de Montpellier

Guillaume Blanchet, Docteur en biochimie, Service d'ingénierie moléculaire des protéines, CEA Saclay

Janine Casevitz-Weulersse, Maître de conférences, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Marie-Louise Célrier, Professeur des universités honoraire, Laboratoire d'écologie UMR 7625, IUFM de Paris, Université Pierre et Marie Curie et CNRS

Pierre Charnet, Directeur de recherche CNRS, Institut des biomolécules Max Mousseron, Montpellier

René Chermette, Professeur émérite en parasitologie-mycologie, École nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort

Laurent Chirio, Docteur en biologie/biogéographie des reptiles, Muséum national d'Histoire naturelle de Paris et Institut des sciences de l'évolution de Montpellier

Frédéric Ducancel, Directeur de recherche du Service d'ImmunoVirologie, Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes, CEA, Fontenay-aux-Roses

Jean-Pierre Féral, Directeur de recherche émérite CNRS, Marseille

Patrick Geistdoerfer, Directeur de recherche honoraire au CNRS (océanographe), membre de l'Académie de marine, Paris

Jean-Jacques Geoffroy, Chargé de recherche, UMR 7204 CESCO du CNRS-MNHN-UPMC, Département écologie et gestion de la biodiversité, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Mireille M.M. Guillaume, Maître de conférences, Département Milieux et Peuplements Aquatiques, UMR BOREA-MNHN-CNRS-UPMC-IRD-UCBN-UAG, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris, Université de La Réunion, UMR ENTROPIE UR-CNRS-IRD et Laboratoire d'Excellence « CORAIL »

Philippe Le Gall, Docteur en Sciences, UMR Laboratoire évolution, génomes et spéciation, CNRS, Gif-sur-Yvette et Université Paris-Sud 11, Orsay

Jean Lescure, Attaché honoraire, Département systématique et évolution (Reptiles et Amphibiens), Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Jean-Paul Mauriès, Attaché honoraire, Département systématique et évolution, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

François Moutou, Docteur vétérinaire, président honoraire de la Société française pour l'étude et la protection des mammifères, Paris

Didier Paugy, Directeur de recherche honoraire, UMR Biologie des organismes et écosystèmes aquatiques, Institut de recherche pour le développement, Paris

Roland Stockmann, Maître de conférences honoraire, Université Paris 6

Michel Tranier, Professeur de Mammalogie, directeur des Collections honoraire du Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Christophe Vanhecke, Praticien hospitalier, Docteur en médecine, spécialité médecine tropicale, Service des urgences-Smur du centre hospitalier Gabriel Martin, Saint Paul, La Réunion

Nicolas Vidal, Docteur en zoologie, Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité (ISYEB), UMR 7205 CNRS, MNHN, UPMC, EPHE, Département systématique et évolution, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

Claire Villemant, Maître de conférences, Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité (ISYEB), UMR 7205, CNRS, MNHN, UPMC, EPHE, Muséum national d'Histoire naturelle, Sorbonne Universités, Paris

Table des matières

Préface	III
Auteurs	V

Introduction

1. Historique : quelques étapes de l'histoire des animaux venimeux et des venins	1
2. Quelques définitions	3
3. Présentation et répartition des animaux venimeux	5
4. Appareils venimeux	6
4.1. Glandes à venin	6
4.2. Appareil vulnérant	7
5. Composition et mode d'action des venins	9
5.1. Composition	9
5.2. Mode d'action des venins	9
6. Mesure de la toxicité	10
7. Venins dans leur contexte écologique et éthologique	11
8. Comportement des animaux venimeux	12
9. Venins et différentes fonctions vitales	12
10. Conclusion	12
Pour en savoir plus	13

Chapitre 1

Mesure de la toxicité des venins et de la neutralisation des antidotes aux venins

1. Mesure expérimentale de la toxicité d'un venin	16
1.1. Tests de létalité	16
1.2. Tests systémiques de toxicité	18
1.3. Variabilité des venins	19
2. Mesure expérimentale de la neutralisation d'un antidote	20
2.1. Tests de neutralisation des venins	20
2.2. Validation expérimentale des antivenins	22
2.3. Validation clinique d'un antivenin	23
3. Conclusion	24
Références bibliographiques	24

Animaux venimeux actifs

Première partie

Soies urticantes

Chapitre 2

1. Systématique et anatomie des polychètes	31
2. Appareil venimeux	32
Références bibliographiques	33

Chapitre 3

Insectes Lépidoptères

1. Espèces urticantes	36
2. Envenimation	39
2.1. Mode de contamination	39
2.2. Appareil urticant	40
2.2.1. Chenilles	40
2.2.2. Adultes	41
2.3. Substances actives	42
2.4. Manifestations cliniques	43
2.4.1. Diagnostic	45
2.4.2. Traitement	45
3. Cas particulier : genre <i>Calyptra</i>	45
4. Conclusion	46
Références bibliographiques	46

Chapitre 4

Araignées : mygales

1. Localisation des soies	53
2. Utilisations et formes	53
3. Risques	54
Références bibliographiques	55

Deuxième partie

Nématocystes

Chapitre 5

Cnidaires

1. Position zoologique des Cnidaires	62
1.1. Anthozoa	66
1.1.1. Octocorallia	66
1.1.2. Hexacorallia	67

1.2. Staurozoa	68
1.3. Scyphozoa	69
1.4. Cubozoa	71
1.5. Hydrozoa	72
1.5.1. Milleporidae ou coraux de feu	73
1.5.2. Siphonophora	73
2. Cnidocystes et venins	74
2.1. Classification	77
2.2. Formation des cnidocytes	79
2.3. Déclenchement des <i>cnidae</i>	79
2.4. Venins et substances actives	82
2.4.1. Venins	82
2.4.2. Substances toxiques des Cnidaires ne provenant pas des nématocystes	85
3. Traitements des envenimations	87
Références bibliographiques	89

Troisième partie

Dards et stylets

Chapitre 6

Échinodermes

1. Appareil vulnérant : piquant	96
2. Piqûre, envenimation et traitement	97
2.1. Échinoïdes	97
2.1.1. Piquants primaires	97
2.1.2. Piquants secondaires	98
3. Venin des piquants	99
3.1. Astéroïdes	99
3.2. Ophiuroïdes	100
Références bibliographiques	100

Chapitre 7

Mollusques Gastéropodes

1. Caractéristiques générales des Conidés	101
2. Espèces dangereuses de cônes	102
3. Appareil venimeux	104
3.1. Sac musculo-glandulaire	105
3.2. Canal glandulaire	106
3.3. Radula	106
4. Venin	107
4.1. Composition du venin et structure chimique des toxines	107

4.2. Actions cellulaire et physiologique	111
5. Effet des piqûres de cônes chez l'homme	113
6. Prévention	114
Références bibliographiques	114

Chapitre 8

Insectes Hyménoptères

1. Introduction à la connaissance des Hyménoptères	115
1.1. Grands groupes d'Hyménoptères	118
1.2. Aculéates : diversité des formes et des modes de vie	119
2. Appareil vulnérant et glandes venimeuses des Aculéates	129
2.1. Morphologie de l'appareil vulnérant	130
2.2. Mécanisme de la piqûre	133
2.3. Morphologie et histologie des glandes	136
3. Venins	138
4. Réactions aux piqûres chez l'homme et traitement	140
4.1. Différents types de réaction	141
4.2. Facteurs de risque	142
4.3. Réactivité croisée	143
4.4. Épidémiologie	144
4.5. Traitements	144
5. Espèces en cause dans les cas d'envenimation chez l'homme	145
5.1. Aculéates sociaux	145
5.2. Aculéates solitaires	152
Références bibliographiques	154

Chapitre 9

Scorpions

1. Morphologie externe	158
2. Anatomie interne et principales fonctions	160
2.1. Système nerveux central et endocrine	160
2.2. Systèmes circulatoire et respiratoire	161
2.3. Appareil digestif, nutrition et excrétion	161
3. Organes sensoriels	162
3.1. Yeux et vision	162
3.2. Mécanoréception	162
3.3. Chémoréception	163
4. Adaptations aux conditions de l'environnement	163
5. Biologie de la reproduction et développement	164
5.1. Reproduction	164
5.2. Développement	165
6. Systématique, espèces dangereuses, répartition	165
7. Écologie	167

8. Appareil vulnérant et glande venimeuse	167
8.1. Venins	168
8.2. Toxines actives sur les canaux sodium membranaires des cellules excitables	169
8.3. Toxines agissant sur les canaux potassium	170
8.4. Autres toxines et autres canaux ioniques	171
8.5. Autres composants	171
9. Envenimation scorpionique humaine (scorpionisme)	172
9.1. Lutte antiscorpionique	174
10. Conclusion	174
Références bibliographiques	175

Chapitre 10

Acariens

1. Tiques	178
1.1. Généralités – importance	178
1.2. Fixation sur l'hôte et repas sanguin	178
1.3. Paralysies ascendantes à tiques	180
1.3.1. Cas d' <i>Ixodes holocyclus</i>	182
1.3.2. Autres tiques responsables de paralysies	183
1.4. Autres toxicoses	184
1.4.1. Dyshidrose tropicale	184
1.4.2. Toxicoses non paralysantes à Argasidés	185
2. Discussion – Conclusion	185
Références bibliographiques	187

Chapitre 11

Poissons venimeux

1. Historique	190
2. Poissons venimeux	191
2.1. Envenimation par morsure	191
2.2. Envenimation par piquêre	192
3. Appareil vulnérant et glandes venimeuses	199
4. Empoisonnements par les poissons venimeux	200
5. Traitements des envenimations provoquées par les poissons venimeux	202
Références bibliographiques	205

Chapitre 12

Mammifères Monotrèmes

1. Introduction	207
2. Monotrèmes et leurs éperons	207
Références bibliographiques	210

Quatrième partie

Mors

Chapitre 13

Échinodermes

1. Appareil vulnérant, pédicellaire	213
1.1. Morphologie fonctionnelle des pédicellaires globifères	215
1.2. Rôle des pédicellaires globifères	215
2. Venin des pédicellaires	216
Références bibliographiques	217

Chapitre 14

Annélides

1. Polychètes	219
2. Achètes	220
Références bibliographiques	222

Chapitre 15

Mollusques Céphalopodes

1. Appareil venimeux des Octopodes	225
1.1. Venins	225
2. Espèces venimeuses	227
2.1. Espèces venimeuses dangereuses	227
2.2. Envenimation par <i>Hapalochlæna</i> sp. du Pacifique	228
3. Conclusion	228
Références bibliographiques	229

Chapitre 16

Myriapodes Chilopodes

1. Myriapodes	231
2. Chilopodes	232
3. Appareil venimeux et venins	235
4. Envenimation et pathologie chez l'homme	237
5. Conclusion	238
Références bibliographiques	239

Chapitre 17

Araignées

1. Morphologie et anatomie	243
1.1. Corps	243
1.2. Appareil à venin	245
2. Habitats et modes de vie	248
3. Comportement sexuel	250

4. Développement	250
5. Cycle vital	251
6. Araignées potentiellement « dangereuses » pour l'homme	252
6.1. Mygalomorphes ou « mygales »	252
6.2. Aranéomorphes	255
7. Venins d'araignées	262
8. Envenimation humaine	265
8.1. Envenimation par le genre <i>Atrax</i> et <i>Hadronyche</i> : atraxisme	266
8.2. Envenimation par le genre <i>Latrodectus</i> : latrodectisme	268
8.3. Envenimation par le genre <i>Loxosceles</i> : loxoscélisme	269
Références bibliographiques	271
Références Internet	274

Chapitre 18

Serpents

1. Introduction	275
2. Origine et phylogénie	276
3. Anatomie	278
4. Appareil venimeux	279
5. Biologie, écologie	282
6. Reproduction des serpents	284
7. Systématique	286
7.1. Lamprophiidae et Colubridae	286
7.2. Homalopsidae	288
7.3. Elapidae	288
7.4. Viperidae	291
8. Conclusion	294
Références bibliographiques	295

Chapitre 19

Venins et toxines de serpents

1. Serpents venimeux	300
2. Présentation et composition générale des venins de serpents	301
3. Toxines à « trois doigts »	306
4. Sarafotoxines : peptides cardiotoxiques uniquement présents chez les serpents du genre <i>Atractaspis</i>	311
4.1. Sarafotoxines	312
5. Enzymes des venins de serpents	314
5.1. Phospholipases de type A_2 : variété d'activités toxiques et d'organisations structurales	314
5.2. PLA_2 neurotoxiques et/ou myotoxiques	317
5.3. Protéinases des venins de serpents	318
5.3.1. Sérine protéinases de type trypsine (SVSP)	318
5.3.2. Métalloprotéinases des venins de serpents (SVMP)	319
5.4. Autres enzymes présentes dans les venins de serpents	321
6. Utilisation des venins de serpents en recherche et en médecine	322

7. Conclusion	324
Références bibliographiques	326

Chapitre 20

Fonction venimeuse chez les serpents

1. Serpents : majoritairement des « couleuvres »	329
2. « Couleuvres » : majoritairement venimeuses	331
3. Venimeux ne signifie pas dangereux	334
Références bibliographiques	334

Chapitre 21

Envenimation humaine par les morsures de serpents

1. Épidémiologie des morsures de serpents	335
2. Symptomatologie de l'envenimation	336
2.1. Premiers symptômes : signes locaux	337
2.2. Symptomatologie générale	337
2.2.1. Syndrome inflammatoire	338
2.2.2. Syndromes hémorragiques	338
2.2.3. Nécrose	340
2.2.4. Syndromes neurotoxiques	340
2.2.5. Syndrome myotoxique	341
2.2.6. Insuffisance rénale	341
2.2.7. Évaluation de la gravité : gradation de l'envenimation	341
3. Traitement des envenimations	342
3.1. Gestes de premiers secours	342
3.2. Immunothérapie antivenimeuse	343
3.3. Traitements symptomatiques	344
4. Conclusion	346
Références bibliographiques	346

Chapitre 22

Hélodermes

1. Introduction	349
2. Appareil venimeux et venin	349
3. Biologie et écologie	351
4. Envenimation et traitement	351
5. Conclusion	352
Références bibliographiques	353

Chapitre 23

Mammifères

1. Introduction	355
2. Solénodontes	356
3. Musaraignes	357
Références bibliographiques	358

Animaux venimeux passifs

Cinquième partie

Sécrétions externes chez les invertébrés et les vertébrés

Chapitre 24

Échinodermes

1. Troubles dus à l'ingestion et au contact	363
1.1. Échinoïdes	363
1.2. Astéroïdes	364
1.3. Ophiuroïdes	364
1.4. Holothuroïdes	364
2. Saponines, facteurs de la toxicité des astéroïdes et des holothuroïdes	365
2.1. Astérosaponines	365
2.2. Holothurines	367
3. Relations entre Échinodermes et homme	369
Références bibliographiques	369

Chapitre 25

Myriapodes Diplopodes

1. Diplopodes	371
2. « Iuliformes »	374
3. Callipodides	375
4. Polydesmides	375
5. Glomérides	376
6. Polyzonides	377
7. Conclusion	377
Pour en savoir plus	379

Chapitre 26

Insectes vésicants

1. Insectes occasionnels	382
2. Meloidae	383
3. <i>Paederus</i>	384
4. Envenimation	385
5. Toxine et production	390
6. Conclusion	392
Références bibliographiques	392

Chapitre 27

Amphibiens

1. Classe des Amphibiens	399
2. Glandes venimeuses	400

3. Sécrétions venimeuses	401
3.1. Amines biogènes	401
3.2. Peptides	401
3.3. Bufodiénolides ou bufogénines	403
3.4. Alcaloïdes	403
3.5. Action cellulaire des alcaloïdes de « Dendrobatidés »	404
3.6. Origine des venins d'Amphibiens	405
4. Amphibiens les plus venimeux	406
4.1. Urodèles	406
4.2. Anoures	407
4.2.1. Sonneurs	407
4.2.2. « Crapauds »	407
4.2.3. Dendrobatidés	409
5. Conclusion	410
Références bibliographiques	411

Sixième partie

Sécrétions internes

Chapitre 28

Poissons vénéneux

1. Toxines vénéneuses	416
2. Traitements des intoxications provoquées par les poissons vénéneux . . .	420
3. Conclusion	421
Références bibliographiques	422

Chapitre 29

Oiseaux et Mammifères

1. Oiseaux	423
1.1. « Autres oiseaux du paradis »	423
2. Mammifères	424
2.1. Roussettes de Guam	424
2.2. Rat à crête africain	425
Références bibliographiques	426

Conclusion	427
-----------------------------	-----

Glossaire	431
----------------------------	-----

Index	441
------------------------	-----

Introduction

Roland Stockmann, Max Goyffon

À la mémoire de Jacqueline Heurtault

1. ■ Historique : quelques étapes de l'histoire des animaux venimeux et des venins

Les animaux venimeux ont, de tout temps, fasciné les peuples et les hommes de science. Dès le début du Néolithique, serpents, scorpions, araignées et fourmis sont sculptés sur des piliers du temple de Göbekli Tepe en Turquie (datation entre 9000 et 11500 ans av. J.-C.). En Égypte, un scorpion taillé dans du silex est daté comme les serpents de Coptos, de l'époque prédynastique. La déesse serpent Ouadjet est l'une des premières divinités de la Basse-Égypte ; le « mur aux Cobras » construit vers -2700 à Saqqarah par Imhotep, médecin et architecte du pharaon Djoser et le serpent utilisé comme signe hiéroglyphe (parfois coupé en deux pour le rendre inoffensif), attestent de cette antique fascination. Des tablettes sumériennes de la fin du III^e millénaire font état de l'utilisation, en thérapeutique, d'écailles de serpents. Les morsures d'animaux venimeux sont relatées par un document, le papyrus égyptien (entre -1550 et -1200 av. J.-C.) mis au jour par Ebers en 1873. Le médecin égyptien, qualifié de « Maître des Scorpions », utilise dans sa pharmacopée l'infusion de scorpion et la graisse de vipère. La piqûre et la morsure de ces mêmes animaux sont également décrites sur des tablettes égyptiennes faisant référence à Thot. Les tablettes babyloniennes de Constantinople décrivent le *Shimmatu* ou envenimation scorpionique et les Assyriens utilisent déjà la cantharide, tandis que la médecine orientale de l'Inde et de la Chine préconise, à dose homéopathique, le venin de crapaud. Le serpent et les scorpions sont mentionnés à plusieurs reprises dans la Bible.

L'époque helléniste n'est pas en reste. La mythologie grecque relate de nombreux évènements mettant en cause serpents et scorpions. Aristote (384-322 av. J.-C.) dans son *Histoire des animaux*, décrit la biologie de l'abeille et sa piqure, Nicandre de Colophon (275-130 av. J.-C.) en Lydie, écrit deux ouvrages de pharmacologie (*Theriaca* et *Alexipharmaca*) traitant des intoxications animales et végétales. Mithridate IV Eupator, roi du Pont (132-63 av. J.-C.) tente de s'immuniser contre le venin de serpent en buvant le sang. Celse, au 1^{er} siècle, décrit plantes et animaux venimeux et Dioscorides Pedanius (40 à 90), au service de Néron, dans *Liber de Venenis*, reprend le contenu des manuscrits égyptiens et adapte le traité de Nicandre dont l'enseignement sera poursuivi pendant toute la période médiévale.

Pline l'Ancien (23 à 79), pendant les premières années de l'ère chrétienne, rédige une encyclopédie dans laquelle il relate les pratiques utilisées contre les piqures de scorpions, les unes relevant de la pure crédulité (enfouissement de figurines, présence de cadavres de scorpions dans les maisons et prières), les autres relevant d'une véritable prophylaxie (surélévation et protection des lits avec de l'ail ou des épines). Galien (131-201), médecin célèbre sous le règne de Marc Aurèle, traite également des animaux venimeux (*Facultés naturelles* et *De Theriaca ad Poisonem*) recommandant la cautérisation après morsure. Oribasius (325-403), Aetius (480-556) de l'ère chrétienne, commentent la médecine galénique sur les envenimations ; Paul d'Égine (625-690) suit les principes de Nicandre. La médecine islamique avec Rhazès (860-923) et Avicenne (980-1037), s'intéresse également aux animaux venimeux. Au XII^e siècle, Nicolas de Salerne fonde son école et publie *Antidotarium*.

Le Moyen Âge fait une place importante à l'ésotérisme. La chair, le foie de vipère, la graisse de crapaud, les sangsues et la cantharide sont largement utilisés. En 1198, Maïmonide, médecin juif du sultan Saladin, écrit un ouvrage sur les poisons et les antidotes où l'envenimation ophidienne est traitée. Plus tard, Ambroise Paré (1510-1590) publie un traité illustré sur les animaux venimeux et Jacques Grévin (1538-1570), publie en 1568 un ouvrage vernaculaire « Deux livres sur les venins » où il aborde les poissons et autres animaux marins venimeux. En 1664, Francesco Redi (1621-1697), philosophe, médecin et poète, fondateur de la parasitologie, écrit *De Venenis Animalibus* ; il y décrit l'appareil venimeux de la vipère et du scorpion et réfute les fables circulant à leur sujet ; il injecte des venins sous la peau et note leurs effets caractéristiques. Il est malheureusement combattu par Moïse Charras (1619-1698), apothicaire du duc d'Orléans et professeur de chimie au Jardin royal de Paris, auteur d'un « Traité sur la thériaque ». Le XVIII^e siècle est marqué par les recherches d'un Italien, Felice Montana (1720-1805), qui fonde les bases de la toxicologie systématique, et d'un américain, John Hunter (1728-1793) ; en France, Charles Bonaparte (1803-1857), fils de Lucien et neveu de Napoléon, publie en 1843 « Analyse du venin de vipère et découverte de la vipérine ». La fin du XIX^e siècle et le début du XX^e siècle sont alors marqués par un foisonnement

de travaux sur les animaux venimeux dont beaucoup jettent les bases de l'immunologie actuelle ; il faut relever aux USA, les noms de S.W. Mitchell (1829-1914), de J. Fayrer (1824-1907) sur les serpents, de H. Sewall qui immunise un pigeon contre le venin de crotale par mithridatisation, c'est-à-dire par administration de petites doses croissantes de venin, de Th. Fraser qui obtient en 1895 un immun-sérum. En France, Paul Portier (1866-1962) et Charles Richet (1850-1935) découvrent l'anaphylaxie (1904-1911) en travaillant sur les actinies. Césaire Phisalix (1852-1906) travaillant sur les venins et les toxines de vipères de France, est le découvreur de la vaccination antivenimeuse expérimentale et de la sérothérapie, cependant que M. Arthus (1862-1945) découvre le phénomène d'anaphylaxie locale et P. Ehrlich (1854-1895) en Allemagne, les anticorps antimicrobiens. Ehrlich serait le premier auteur à avoir parlé d'anticorps. Un grand nombre de travaux sur les venins sont dus, à cette époque, à Césaire et Marie Phisalix. Celle-ci publie en 1922 une synthèse en deux volumes intitulée « Les animaux venimeux et leurs venins », traitant l'anatomie comparée des appareils venimeux, la physiologie, la pathologie, la composition des venins, l'immunité naturelle ou transférable. Cet ouvrage est considéré comme le premier ouvrage entièrement consacré aux animaux venimeux. Ses illustrations (dessins personnels) sont encore régulièrement reprises. En Amérique du Sud, Vital Brazil (1865-1946), médecin épidémiologiste spécialiste des serpents fonde, en 1901, l'Institut Butantan à Sao Paulo (Brésil), l'un des tout premiers instituts producteurs de sérums antivenimeux après les Instituts Pasteur de Paris et de Saïgon. Plus près de nous, en 1951, J. Watson et F. Crick utilisent une enzyme de serpent pour élucider la structure des acides nucléiques. Quelques années plus tard, J.-P. Changeux, à l'Institut Pasteur de Paris, utilise, avec l'aide de A. Ménez, les toxines curarisantes d'un serpent venimeux indien (Bongare) pour isoler le récepteur post-synaptique à l'acétylcholine et en établir la structure. L'avènement de la biologie moléculaire, la connaissance de plus en plus poussée du neurone, vont alors déboucher sur les travaux actuels menés simultanément dans de nombreux pays. L'étape d'analyse se complète actuellement d'une étape de synthèse : on sait fabriquer des toxines détoxifiées, des analogues de même réactivité immunologique ; on aborde l'ère des vaccins de synthèse, et les venins utilisés comme outils moléculaires ouvrent de plus en plus de perspectives pour résoudre de nombreux problèmes biologiques.

2. ■ Quelques définitions

De nombreux organismes vivants, procaryotes ou eucaryotes, sont capables d'élaborer des substances toxiques. En biologie animale, on appelle « venins » des poisons d'origine animale représentant des armes d'attaque ou de défense envers un animal d'une autre espèce ou envers l'homme. Ces venins sont soit injectés, soit projetés sur un prédateur potentiel ou une proie en vue de

la paralyser ou de la tuer, soit excrétés à la surface du tégument, soit contenus dans les milieux intérieurs ou les tissus des animaux. On distinguera les animaux venimeux actifs, capables d'injecter leur venin, ou du moins ayant un comportement offensif (scorpions, serpents), des animaux venimeux passifs dont le venin ne s'exprime qu'en situation de défense (batraciens, diplopodes). La limite entre ces deux catégories (classification d'Habermehl, 1981) n'est cependant pas si tranchée (projection de venin par exemple).

De plus, on fera la différence entre les animaux venimeux, qui préférentiellement seront traités dans ce volume, et les animaux vénéneux dont l'ingestion ou le contact avec leur milieu intérieur (sang ou tissus) provoque des réactions nocives d'empoisonnement (poisson-globe, papillons et autres insectes). Les venins actifs et passifs sont le plus souvent des substances complexes formées par sécrétion. On peut en extraire des toxines (du grec *toxicon* : poison pour flèche), c'est-à-dire des espèces chimiques bien définies, à effet physiologique nocif plus ou moins spécifique, et d'autres substances. Un venin contient souvent plusieurs toxines, plusieurs enzymes, etc. Rappelons qu'il existe chez les procaryotes (bactéries), chez les eucaryotes végétaux (protistes végétaux et végétaux pluricellulaires), ainsi que chez les champignons, de très nombreuses toxines (toxines bactériennes, alcaloïdes) et parfois même de véritables venins (euphorbiacées, urticacées, bufoténine de certains champignons ayant le sens, dans certaines langues, de « siège de crapauds » (*voir* l'anglais « toadstool »)). Certaines de ces substances sont utilisées par les animaux pour leur protection.

Les venins se situent donc dans un vaste ensemble de substances produites par les êtres vivants et intervenant dans les relations entre animaux : ces substances sont dites séméiochimiques. Parmi elles, celles à effets interspécifiques sont les substances alléochimiques comprenant les allomones et les kairomones. Les venins et les substances défensives (dont la limite est souvent floue) sont des allomones qui procurent un avantage adaptatif à l'organisme qui les produit. Le venin est en général sécrété par l'animal lui-même dans des glandes spécialisées, on parlera alors de venin d'origine endogène. Certains venins, notamment chez les hyménoptères, contiendraient des phéromones qui pousseraient les individus constituant la colonie à des réactions collectives, défensives ou agressives. Par contre, de nombreux animaux, vertébrés comme invertébrés, utilisent pour leur défense des substances qu'ils ne produisent pas eux-mêmes mais qu'ils empruntent à des bactéries, des algues unicellulaires, des végétaux, voire à d'autres animaux ; on parlera alors de venins ou de substances toxiques d'origine exogène (tétrodotoxine et saxitoxine par exemple).

3. ■ Présentation et répartition des animaux venimeux

Les venins se rencontrent dans tous les embranchements du règne animal. La toxicité envers l'homme doit être mise à part : l'homme représente un hôte ou un ennemi relativement exceptionnel pour les animaux venimeux, jamais une proie, sauf rarissimes exceptions. Mais la toxicité envers l'homme d'une part, la richesse des venins en composants de haute activité spécifique d'autre part, ont une telle importance médicale qu'elles justifient les préoccupations et les travaux des chercheurs, des médecins et des populations concernées.

La répartition géographique des animaux venimeux montre que c'est dans la zone intertropicale et dans les zones tempérées chaudes qu'ils sont les plus couramment répandus. Il y a diminution du nombre d'animaux venimeux à partir des zones intertropicales vers le nord et vers le sud. Cette distribution peut avoir plusieurs causes : d'une part, des causes paléogéographiques, l'origine de certains groupes se situant dans ces zones, d'autre part, la formation des plaques continentales et les migrations au cours des temps géologiques qui ont aussi contribué à la répartition actuelle. On constate souvent que la toxicité d'une espèce ou d'un groupe zoologique varie en fonction de la température et dépend des saisons. Souvent, les animaux venimeux ont un fort taux d'endémisme mais certaines espèces sont cependant assez largement réparties. Les animaux venimeux, qui sont surtout des prédateurs carnivores, occupent des biotopes où il y a souvent abondance de proies : strate arbustive et litière des forêts, steppes. Dans les déserts où les proies sont plus rares, les animaux venimeux compensent ce handicap par des stratégies de chasse plus efficaces. Parfois, les animaux venimeux se sont accoutumés à l'homme et vivent dans ses cultures (araignées, serpents) ou même dans les villes (scorpions, araignées).

Le développement des élevages amateurs et commerciaux pose, dans de nombreux pays occidentaux, des problèmes de santé et des problèmes médico-légaux qu'il est urgent de résoudre. Les animaux venimeux sont répartis aussi bien dans le milieu terrestre que dans le milieu marin. En milieu marin, les animaux peuvent être fixés (sessiles) ou vagiles. Les vertébrés marins sont représentés par de nombreux poissons mais aussi par quelques serpents marins au venin très toxique. En milieu terrestre, les arthropodes venimeux sont très nombreux : arachnides, myriapodes, insectes. Parmi les vertébrés, batraciens et serpents prédominent ; les mammifères et oiseaux venimeux se réduisent à quelques espèces.

Dans un phylum ou dans une classe, le pourcentage d'espèces venimeuses est très variable : faible chez les mammifères (quelques espèces concernées seulement), très élevé chez les araignées (toutes les familles sauf une) et même égal à 100 % (scorpions, cnidaires).

4. ■ Appareils venimeux

Les animaux venimeux sont pourvus de glandes sécrétrices de venin et pour les animaux venimeux actifs d'un appareil inoculateur.

4.1. Glandes à venin

La sécrétion est assurée soit par des glandes unicellulaires (sécrétion séreuse de la peau des poissons), soit par des glandes pluricellulaires. Ce sont toujours des glandes exocrines. L'origine embryologique des cellules glandulaires est, dans la quasi-totalité des cas, ectodermique ; elles sont enfoncées plus ou moins profondément sous le tégument. Elles peuvent être acineuses ou tubuleuses, simples ou composées. Parfois, elles sont très superficielles (échinodermes, poissons). Dans un même groupe, on peut trouver plusieurs types de glandes muqueuses et séreuses, parfois associées (certains serpents, certains batraciens) ou isolées. Les cellules glandulaires obéissent à un cycle sécrétoire. De nombreuses glandes venimeuses ont souvent une sécrétion protéique et leur sécrétion est donc réglée selon les étapes normales de la sécrétion de ce type : étape intranucléaire de transcription, synthèse des protéines au niveau du réticulum granulaire (traduction), passage par l'appareil de Golgi, expulsion des granules de sécrétion par exocytose. Ces étapes ont été étudiées chez plusieurs groupes en microscopie électronique (serpents, batraciens...). À certaines sécrétions de type alcaloïde, sont associées des structures typiques de cellules stéroïdogènes comme la présence d'un réticulum lisse en réseau cristalloïde. Les cellules glandulaires sont souvent pourvues à leur apex de microvillosités. On rencontre parfois des canaux intracellulaires garnis eux aussi de microvillosités. L'appareil de Golgi est également à l'origine des cnidocytes (cellules urticantes) des cnidaires. L'évacuation a souvent lieu par des canaux excréteurs uniques ou ramifiés où débouchent acini ou tubes glandulaires. Parfois, le venin est élaboré par deux glandes successives dont les produits sont synergiques. Ces structures glandulaires peuvent constituer des glandes de type « réacteur » où les produits de sécrétion doivent réagir entre eux pour constituer la substance toxique. C'est le cas pour les sécrétions cyanurées des diplopodes ou de la chambre d'explosion des coléoptères bombardiers (Brachynides). Il peut exister, associés aux glandes, des réservoirs non glandulaires permettant une accumulation du venin (hyménoptères). La taille des glandes varie grandement à l'intérieur d'un même groupe zoologique, que ce soit chez les serpents ou chez les araignées. Chez ces dernières par exemple, elles peuvent n'occuper que les chélicères ou s'étendre dans tout le céphalothorax, avec tous les intermédiaires possibles ; ni la toxicité, ni la quantité de venin injecté ne sont fonction de la taille des glandes. La localisation des glandes varie d'un groupe à l'autre. Elles sont plus ou moins proches de l'appareil vulnérant lui-même. Dans de nombreux groupes, si les données histologiques sur les glandes productrices de venin sont relativement abondantes, les données cytologiques précises font souvent défaut.

4.2. Appareil vulnérant

Par définition, cet appareil vulnérant n'existe que chez les animaux venimeux actifs. Il a pour rôle d'injecter du venin dans la proie et de permettre le franchissement de la barrière tégumentaire et bien souvent vasculaire. Il comporte deux parties : le dispositif d'injection d'une part, et le dispositif de pénétration, d'autre part. Le dispositif d'injection peut être ramené à deux modèles : celui de la poire à injection, constitué par la musculature située autour de la glande ou en aval de celle-ci. Ce dispositif est le plus courant, on le rencontre chez les serpents, les araignées, les insectes (pompes buccales des insectes piqueurs-suceurs, aiguillon des guêpes). Aux cellules glandulaires sont associés des muscles ; ces muscles peuvent être disposés autour de chaque cellule (myriapodes), autour d'acini isolés (certains batraciens) ou autour d'une glande complexe (la plupart des cas). Cette musculature permet l'expulsion du venin vers les organes vulnérants ou vers l'extérieur. L'autre mécanisme, plus rare, est celui de la **seringue à piston**. Il se rencontre dans l'appareil buccal des punaises (hémiptères) et dans l'aiguillon d'abeille. Les phénomènes de capillarité interviennent également dans la conduction du venin (mâchoires de sangsues, aiguillons d'hyménoptères).

Les dispositifs de pénétration se ramènent également à quelques modèles simples. Le dispositif vulnérant est toujours un dispositif acéré à son extrémité pour faciliter la pénétration. Le plus simple est l'**aiguille**, c'est-à-dire une partie effilée, le plus souvent lisse à ouverture subterminale. L'effilement permet à la fois une pénétration efficace et un retrait rapide, l'ouverture subterminale empêche le canal de se boucher. Ce dispositif est celui des crochets venimeux des serpents, de l'aiguillon du scorpion, des chélicères d'araignées, des forcipules de myriapodes, des doigts des pinces de pseudo-scorpions. Le canal de l'aiguille peut être remplacé par une gouttière plus ou moins fermée. Le deuxième type de dispositif est la pointe de **harpon**. Il existe un stylet, perforant, barbulé, s'enfonçant dans les tissus (« poils » urticants des chenilles et des araignées, dents des cônes). Le troisième type est la **scie**. On observe alors deux stylets perforants (ou plus) munis également de barbules. La pénétration dans les tissus est obtenue par cisaillement grâce au mouvement alternatif des stylets (aiguillon d'abeille, pièces buccales des punaises). Ces stylets peuvent parfois être maintenus par un guide (labium des punaises et des diptères nématocères). La pénétration des stylets vulnérants peut être assurée par projection : c'est encore le cas des dents de cônes mais aussi celui des cnidocystes de cnidaires ou des trichocystes des ciliés. Les organes vulnérants peuvent avoir la forme de **mors articulés** formant une pince ; en général, il s'agit d'une pince à deux mors, parfois à trois (pédicellaires des échinides) ou même quatre (mâchoires des annélides glycéridés). La pince est le plus souvent orientée dans un plan perpendiculaire à l'axe du corps ; c'est le cas des chélicères des araignées labidognathes, des forcipules de myriapodes. Mais parfois, l'orientation est parallèle à l'axe du corps (dents des serpents protéroglyphes, chélicères des mygales). Chez les vertébrés, les mors sont constitués par les mâchoires garnies de dents.

La localisation de l'appareil vulnérant est très diverse selon les groupes zoologiques ; souvent situé aux alentours de la région buccale, parfois dans les organes de préhension (acinétiens, cnidaires, pseudo-scorpions), il peut aussi se situer tout à l'arrière du corps (scorpions, hyménoptères aculéates, coléoptères Brachynides, uropyges, ornithorynque...) ou à des endroits relativement exposés (poils urticants des chenilles et des araignées). La pénétration de l'organe vulnérant est assurée, on l'a vu, par une musculature associée (intrinsèque). Par ailleurs, il existe souvent d'autres adaptations, en particulier au niveau des articulations osseuses (chez les serpents, les poissons) ou appendiculaires (chez les arthropodes), accompagnées d'une musculature (extrinsèque) permettant la mobilité des différents appareils, et aussi d'assurer une pénétration et une rétraction rapide de la partie vulnérante. La participation de nombreuses structures, même relativement éloignées de la glande ou de l'organe de pénétration, est donc indispensable à l'exercice de la fonction venimeuse. En particulier, il faut rappeler que les glandes elles-mêmes et les muscles ont une innervation qui permet le contrôle nerveux de la fonction venimeuse.

Les appareils vulnérants venimeux sont réalisés à partir de nombreuses structures modifiées : on peut établir une homologie (même organisation fondamentale et même origine embryologique) entre la tarière et l'aiguillon des hyménoptères, entre les différentes pièces buccales piqueuses des insectes, entre les glandes salivaires des vertébrés et les glandes labiales des serpents, de l'héloderme et des musaraignes venimeuses. Mais bien souvent, la fonction venimeuse est réalisée par des appareils très différents dans des groupes zoologiques plus ou moins éloignés et dont l'origine est totalement indépendante ; autrement dit, il s'agit dans la plupart des cas, de phénomènes de convergence : les arachnides en fournissent un exemple puisque les appareils vulnérants sont soit des chélicères (araignées), des pédipalpes (pseudo-scorpions) ou le telson (scorpions). Les appareils venimeux, en fait, doivent être considérés comme des caractères adaptatifs spécialisés.

Chez certains animaux, le venin (ou la substance défensive) peut être projeté hors du corps de l'animal ; citons les cobras cracheurs, un batracien, quelques myriapodes, les coléoptères Brachynides, quelques scorpions et quelques araignées. Cette projection nécessite l'intervention du système musculaire associé à des dispositifs particuliers (dent du cobra, crible et chambre d'explosion des Brachynides). Chez les animaux venimeux passifs, les glandes débouchent à l'extérieur du corps de l'animal, et il n'y a pas d'appareil inoculateur (batraciens, myriapodes diplopedes, certains poissons).

5. ■ Composition et mode d'action des venins

5.1. Composition

Les venins sont en général constitués d'un mélange de plusieurs substances qu'il est possible de séparer. Les unes, les **toxines** ont une action nocive plus ou moins spécifique ; les autres sont des composés dont l'action n'est en principe pas nocive, du moins aux concentrations biologiques utilisées par les cellules mais dont la concentration dans les venins peut entraîner une toxicité. Ce sont par exemple de nombreuses **enzymes**, des **amines biogènes** (sérotonine, histamine, acétylcholine), des ions, des **protéines** diverses (bradykinine par exemple). Des **antibiotiques** (peptides antibactériens), un facteur de croissance (NGF) etc., peuvent être également présents. Actuellement, l'analyse des venins, et en particulier de certaines toxines, est extrêmement avancée, à tel point que leurs structures moléculaires sont aussi connues que celles de l'hémoglobine, de la ribonucléase ou de l'insuline. Les toxines animales peuvent être des corps relativement simples, rarement aliphatiques, communément cycliques plus ou moins complexes (alcaloïdes par exemple). Ce sont très souvent des polypeptides et des protéines dont le nombre de résidus des séquences en acides aminés est généralement inférieur à 75 (serpents, scorpions). De nombreuses toxines marines ne sont pas des protéines mais des composés organiques (chaînes hétérocycliques). Nombre de toxines ont des parentés structurelles avec des défensines circulantes présentes dans le sang. Les toxines protéiques des venins de serpents, de scorpions, des cônes et des cnidaires font l'objet de recherches très avancées : on connaît la structure spatiale de leur molécule, l'emplacement des sites toxiques et des sites antigéniques (se liant aux récepteurs cellulaires des membranes ou aux anticorps). La charge électrique de certains radicaux, la conformation de ces molécules toxiques, sont susceptibles d'expliquer grâce à leur spécificité le mode d'action des réactions toxine-récepteur ou antigène-anticorps.

5.2. Mode d'action des venins

L'action d'un venin sur une proie doit être extrêmement rapide. Tout concourt en effet soit à une paralysie fulgurante, indispensable à la nutrition et évitant ainsi une réaction agressive de la proie ou une longue recherche en cas d'échappée, soit à un effet dissuasif envers un agresseur. Les toxines agissent en général à très faible dose, ce sont des poisons très violents. Certaines enzymes (hyaluronidase) ont pour rôle de faciliter la diffusion des autres constituants du venin. Les toxines peuvent agir sur différents sites de l'organisme.

Des techniques de marquage radioactif des venins ou des toxines permettent de déterminer les tissus cibles ; des méthodes d'étude plus fines de liaison entre la toxine et ses récepteurs cellulaires (différents sites d'un canal ionique par

exemple) sont actuellement appliquées. Le spectre de spécificité d'une toxine est plus ou moins large. Certaines toxines, dites pantropes, ont un large spectre d'action, elles atteignent de nombreux tissus, ce sont par exemple les **cytotoxines** et les **cardiotoxines**. D'autres toxines, telles les **neurotoxines**, ont comme cibles les cellules excitables : les neurones et leurs synapses (dont les jonctions neuromusculaires) et le sarcolemme, c'est-à-dire la membrane plasmique du muscle.

Les toxines, peuvent être classées selon leur mode d'action ou selon leur structure chimique, mais d'autres classifications ont été proposées. Le nom d'une toxine dépend en général de l'animal qui la produit : cobratoxine de cobra, palytoxine de *Palythoa* (cnidaire), scorpiotoxines des scorpions. Lorsque plusieurs toxines sont présentes dans le venin d'un même animal, on a souvent rajouté une lettre grecque, voire un indice chiffré. Ces lettres font éventuellement référence au mode d'action (ex. : α -bungarotoxine, β -bungarotoxine) mais il est possible également de faire référence à l'animal qui y est sensible : mammatoxine (qui agit sur les mammifères) ; insectotoxines (agissant sur les insectes) ; crustacéotoxine (sur les crustacés).

Mis à part leur pouvoir toxique spécifique, de nombreuses toxines protéiques ont un pouvoir antigénique, autrement dit, leur présence dans l'organisme induit une réaction de défense mettant en jeu le système immunitaire. C'est sur les réactions immunitaires que sont basées la sérothérapie et la vaccination. En dehors de la liaison antigène-anticorps, les venins interagissent avec de nombreux facteurs du système immunitaire : leur action sur les plaquettes sanguines, sur l'endothélium vasculaire ou sur le système du complément en sont des exemples.

6. ■ Mesure de la toxicité

La toxicité d'un venin peut être évaluée par plusieurs méthodes. Les unes sont basées sur des tests biologiques effectués sur des animaux entiers ou sur des cellules en culture, les autres sont basées sur des méthodes de liaison des toxines.

Le plus courant des tests biologiques est l'évaluation de la DL 50 ou dose létale 50 : **la DL 50 est la dose de substance inoculée par kg d'animal en un temps donné qui entraîne la mort de 50 % des animaux traités**. Des précisions sont nécessaires : sur l'espèce animale, le poids, le temps d'expérience (en général 48 h), le mode d'injection (intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée). Les autres conditions d'expérience (provenance du venin, saison), sont des facteurs qui peuvent influencer aussi sur la détermination de la DL 50. Cette dernière se détermine en général sur des souris de 20 g ; elle est exprimée en micro ou en nanogrammes par kg d'animal.

Les tests de liaisons concernent :

- *le pouvoir toxique*. La toxicité d'une toxine peut être déterminée par son pouvoir de liaison et son affinité avec son récepteur spécifique.

Ainsi est-il possible de déterminer le pouvoir de liaison de toxines de serpents avec leurs récepteurs à l'acétylcholine ; on mesure en fait la vitesse cinétique de la liaison, donc l'affinité de la toxine (rendue radioactive) avec son récepteur ;

- *le pouvoir antigénique*. De même, le pouvoir antigénique d'une toxine peut être déterminé par sa capacité de liaison avec des anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux est courante en ce domaine. Les tests ELISA ont été récemment mis au point pour des toxines de serpents et de scorpions.

7. ■ Venins dans leur contexte écologique et éthologique

Dans un réseau trophique, les animaux peuvent être à la fois proies, prédateurs, compétiteurs. Chaque rôle requiert une stratégie particulière. Les animaux venimeux peuvent développer comme les autres, des stratégies non spécifiques qui faciliteront leur prédation ou leur défense. Ainsi, de nombreux animaux venimeux ont-ils des colorations cryptiques (homochromie avec le substrat), c'est le cas de nombreux serpents, de poissons et de nombreux insectes. D'autres sont homotypiques, c'est-à-dire que leur forme ressemble à des éléments du milieu dans lequel ils vivent (poissons-pierres). Certains pratiquent la thanatose (« mort réflexe »). Ces stratégies de camouflage favorisent à la fois la prédation et la défense. Par contre, certaines stratégies sont beaucoup plus spécifiques aux animaux venimeux ou protégés par leur toxicité. Les colorations avertissantes ou les différentes catégories de mimétismes en sont des exemples : mimétisme batésien où l'animal dangereux est mimé par des animaux inoffensifs, mimétisme müllerien où des espèces toxiques se ressemblent (araignées ressemblant à des fourmis), mimétisme martensien où une espèce très dangereuse imite un modèle moyennement ou peu dangereux (serpents-coraïl).

Quelques animaux sont capables de neutraliser les venins de leurs prédateurs. Ils peuvent le faire par détoxification. Cette dernière se fait souvent par le stockage des corps toxiques dans des tissus tels que le tissu adipeux, dans des néphrocytes (cellules d'excrétion par accumulation) ou même dans la cuticule (qui, chez les arthropodes juvéniles sera éliminée). Elle peut aussi se faire en synthétisant des produits non toxiques avec des processus cellulaires variés. D'autres animaux sont résistants à l'action des venins, par exemple quelques mammifères sont résistants à des venins de serpents. Divers mécanismes expliquent cette résistance : soit un récepteur de la toxine légèrement modifié (comparé à la structure canonique) et n'acceptant pas la toxine, soit présence dans la circulation sanguine de protéines spécifiques neutralisant la toxine sans rapport de structure avec les anticorps. La résistance des scorpions à leur

propre venin pourrait s'expliquer par l'inactivité pharmacologique des canaux potassium et sodium-voltage dépendants sur les fibres musculaires et sur la chaîne nerveuse ventrale (Legros *et al.*, 1998).

8. ■ Comportement des animaux venimeux

Les animaux venimeux existent, plus ou moins nombreux, dans tous les groupes zoologiques, leur comportement est donc très diversifié.

Les animaux venimeux actifs ont souvent un rythme d'activité plus important que les venimeux passifs que l'on considère comme plus lents et moins agressifs.

Les animaux venimeux peuvent avoir un rythme d'activité diurne ou nocturne, l'envenimation humaine dépendra évidemment de cette activité. De même, le comportement phototropique ou thigmotropique des animaux pourra avoir des conséquences sur leurs chances de rencontre avec l'homme, ce qui permettra de prendre des mesures prophylactiques éventuellement nécessaires.

9. ■ Venins et différentes fonctions vitales

La définition même des venins est une définition écologique. Les venins interviennent pour l'attaque d'une proie ou pour la défense de l'individu, ils font donc partie des fonctions de nutrition et des fonctions de relation. Quelques animaux, le plus souvent marins et coloniaux (cnidaires, bryozoaires), utilisent leur toxicité dans la compétition territoriale.

En fait, les venins interviennent aussi plus ou moins, dans de nombreuses autres fonctions vitales chez les animaux.

10. ■ Conclusion

L'objet de cet ouvrage est double : tout d'abord attirer l'attention sur les effets pathologiques des venins et le développement récent des recherches les concernant, permettre ensuite une rencontre avec la biodiversité exprimée dans ce domaine. La diversité des solutions requises à toutes les échelles de l'organisme est remarquable tant dans la réalisation des appareils producteurs et vulnérants que dans le comportement des animaux, la composition et le mode d'action des venins.

Pour en savoir plus

Historique sommaire

- Bariety M, Coury C (1963). *Histoire de la Médecine*. Fayard, Paris, 1217 p.
- Boussac HP (1903). La tortue, le scorpion et le lézard dans l'Égypte ancienne. *La revue scientifique*, **20** : 467-469.
- Cloudsley-Thompson JL (1986). The mythology of Scorpions and Spiders. *Acta of the X International Congress of Arachnology*, Jaca, Espagne.
- Dupré G (2008). *Des scorpions et des hommes. Une histoire de la scorpionologie de l'antiquité à nos jours*. 1 vol, Ed. Arachnides, Paris, 423 p.
- Matthiesen FA (1988). Os escorpioes e sus relações com o homem: uma revisao. *Ciencia e Cultura*, **40**.
- Vachon M (1951). Les Scorpions, leur morphologie, leur histoire et leurs légendes. *Terre et Vie*, **98** : 1-20.

Ouvrages généraux sur les venins

- Barbier M (1976). *Introduction à l'écologie chimique*. 1 vol, Masson, Paris, 119 p.
- Bettini S (1978). *Arthropod Venoms*. 1 vol, Springer Verlag, Berlin, 977 p.
- Bucherl W, Buckley EE, Deulefeu V (1971). Venomous animals and their venoms. *Academic Press*, New York, London, 537 p.
- Chippaux JP (2002). *Venins de serpents et envenimations*. Coll. Didactiques, Ed IRD 28 p.
- Chippaux JP, Goyffon M (1998). Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, **36** : 823-846.
- Covacevich J, Davie P, Pearn J. *et al.* (1987). *Toxic Plants and Animals. A guide for Australia*. Queensland Museum, Brisbane, 501 p.
- Habermehl G (1981). *Venomous animals and their toxins*. 1 vol, Springer Verlag, Berlin, 195 p.
- Lee C.Y (1979). *Snake Venoms*. 1 vol, Springer Verlag, Berlin, 1130 p.
- Mebis D (2006). *Animaux venimeux et vénéneux*. (Goyffon M trad), 1 vol, Lavoisier, Cachan, France, 352 p.
- Meier J, White J, Warrel D (2008). *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons* (2nd ed) CRC Press, 760 p.
- Menez A (1993). Les structures des toxines des animaux venimeux. *Pour la Science*, **190** : 34-40.
- Menez A (2002). *Perspectives in molecular toxinology*. 1 vol, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 485 p.
- Menez A (2003). *The subtle Beast. Snakes, from Myth to Medicine*. 1 vol, Taylor & Francis, London, UK, 163 p.
- Mion G, Larreche S, Goyffon M (2010). Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. 1 vol, *Urgence Pratique*, Ganges, France, 253 p.
- Phisalix M (1922). *Animaux venimeux et venins*. 2 vol, Masson, Paris.
- Tu AT (1984-1988). *Insect poisons, allergens and other invertebrate venoms*. Handbook of Natural toxins, 5 vol., Marcel Dekker, New York.

Articles généraux sur les venins et les toxines

- Breakman JC, Dalozze D (1983). Les médicaments de la mer. *La Recherche*, **143** : 464-472.
- Collier J, Kaplan R (1984). Des immunotoxines. *Pour la Science*, **83** : 34-43.
- Fusetani N, Kem W (2009). Marine Toxins as Research Tools. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*. 1 vol. *Biotechnology*, Springer Verlag, Berlin, **46** : 259 p.
- Keynes R (1979). Les canaux ioniques des cellules nerveuses. *Pour la Science*, **19** : 35-45.
- Legros C, Martin-Eauclaire MF, Cattaert D (1998). The myth of scorpion suicide: are

- scorpion insensitive to their own venom? *J. Exp. Biol.*, **201** (Pt 18) : 2625-2636.
- Menez A (1987). Les venins de Serpents. *Pour la Science*, **18** : 886-893.
- Mion G, Larreche S, Goyffon M (2010). *Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves*. Urgence Pratique Publications, Ganges, France.
- Myers C, Daly J (1983). Les grenouilles venimeuses d'Amérique tropicale. *Pour la Science*, **66** : 26-37.
- Witkop B (1975). De l'usage des venins en neurophysiologie. *La Recherche*, **57** : 528-539.
- La revue *Toxicon* est consacrée uniquement à l'étude des venins et toxines bactériennes, végétales et animales.

Les venins dans leur contexte écologique et éthologique

- Pasteur G, Quero JY (1995). *Biologie et mimétismes*. 1 vol, Nathan, Paris, 159 p.
- Wickler W (1968). *Le mimétisme animal et végétal*. 1 vol, Univers des Connaissances, Hachette, Paris, 254 p.
- Nombreux articles sur le mimétisme depuis 1976 dans *Biological Journal of the Linnean Society*, Academic Press.

Biologie cellulaire et immunologie (ouvrages utiles)

- Hammond C, Tritsch D (1990). *Neurobiologie cellulaire*. 1 vol, Doin, Paris, 631 p.
- Hammond C, Chesnoy-Marchais D (1998). *Physiologie du Neurone*. Doin, Paris, 713 p.
- Lodish H, Bek A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Darnell J (2010). *Biologie moléculaire de la cellule* (3^e éd.) De Boeck, 1096 p.
- Male D, Brostoff J, Roth B, Roitt Y, (2012). *Immunology*, Saunders. 8th ed., 488 p.

Mesure de la toxicité des venins et de la neutralisation des antidotes aux venins

Jean-Philippe Chippaux

Les venins sont des mélanges de substances chimiques, le plus souvent des protéines remarquablement actives et spécifiques (Tu, 1988 ; Chippaux, 2002). La toxicité des venins est donc la résultante de l'action toxique de leurs différents composants, modulée par la réponse de l'organisme. Elle est mesurée expérimentalement sur des modèles animaux en fonction de critères définis qui n'autorisent pas une transposition directe des résultats à l'homme. D'une part, les modes d'action des composants du venin diffèrent selon les organismes ou les systèmes biologiques. D'autre part, chaque espèce voire chaque individu, adapte sa réaction à l'agression dont il est victime. L'évaluation de l'activité neutralisante des antidotes répond à une logique parfaitement symétrique.

En conséquence, la mesure de la toxicité chez l'animal peut ne pas correspondre rigoureusement aux observations cliniques, d'autant plus que la première est statistique alors que ces dernières sont individuelles. Réciproquement, on peut s'attendre à ce que la neutralisation du venin obtenue chez l'animal par un antivenin ne soit pas reproductible chez l'homme. En définitive, seuls les essais cliniques permettront de confirmer l'efficacité d'un antidote après sa validation expérimentale (Chippaux, 2010 ; Chippaux *et al.*, 2010 ; OMS, 2010).

1. ■ Mesure expérimentale de la toxicité d'un venin

Le plus souvent, les tests de toxicité sont effectués avec le venin total, et c'est sur cette base que ce chapitre les décrira. Il a en effet été montré que la toxicité cumulée de chaque composant d'un venin n'est pas égale à la toxicité du venin total. D'une part, l'activité du composant le plus toxique masque celle des autres composants et, d'autre part, de nombreuses interactions – agonistes ou antagonistes – interviennent. Il est donc plus rationnel et fructueux d'étudier les activités systémiques en utilisant des tests spécifiques appropriés qui correspondent aux différents types de toxicité présents dans un venin.

La toxicité se mesure en utilisant une série de tests *in vivo* ou *in vitro*, aujourd'hui bien standardisés (OMS, 1981 ; Theakston et Reid, 1983). Cependant, il faut se souvenir que les résultats ne sont valides que pour le modèle utilisé : d'autres animaux répondront différemment au même venin en raison d'une sensibilité différente, de propriétés anatomiques et physiologiques particulières ou d'affinité distincte des protéines du venin pour le substrat qu'elles rencontrent. L'extrapolation à l'homme d'une dose létale pour la souris ne répond à aucune vérification expérimentale. La même dose d'un venin, rapportée au poids de l'animal, peut tuer un individu d'une espèce en quelques minutes et sembler ne pas affecter celui d'une autre espèce. Ainsi, la toxicité dépend, à la fois, de l'espèce à laquelle appartient l'animal venimeux et de celle de l'animal envenimé.

Plusieurs facteurs peuvent avoir une influence sur la toxicité d'un venin (tableau 1.1). La voie d'administration est sans doute la plus importante. Bernard (1857) a ainsi montré que le venin de vipère n'était pas toxique *per os*, alors qu'il l'est par injection en quelques minutes.

1.1. Tests de létalité

Il s'agit de tests globaux destinés à mesurer, dans des conditions définies, la létalité d'un venin en fonction de la dose et du temps d'action. Le résultat est statistique et nécessite une préparation standardisée de venin. Ce dernier doit être correctement identifié (si possible un mélange de venins provenant de plusieurs individus d'origine connue et représentatifs de l'espèce étudiée). Les tests doivent comporter un effectif minimal d'animaux génétiquement homogènes à qui sera inoculé le venin, ainsi que des techniques reproductibles d'administration du venin (quantité et site d'injection) et de mesures des résultats. Parmi les différentes méthodes utilisées, celle qui reste pour l'instant la plus employée et fait référence auprès des instances de régulation des antivenins, est la dose létale 50 % (DL₅₀), dont la mesure dérive de la technique de Spearman-Kärber (OMS, 1981 ; Chippaux, 2002). La DL₅₀ est la dose de venin qui tue 50 % des animaux éprouvés dans une limite de temps donnée. La méthode consiste à inoculer des dilutions de concentrations croissantes à des groupes d'animaux de mêmes poids et sexe, répartis en grappes d'au moins

Tableau 1.1. Facteurs influençant la toxicité d'un venin (d'après Chippaux, 2002).

Facteurs susceptibles d'influer sur la toxicité d'un venin	Influence
Espèce venimeuse	Forte
Âge de l'animal	Modérée
Sexe de l'animal	Inconnue*
Origine géographique de l'animal	Modérée
Patrimoine génétique	Forte
Mode de dessiccation/lyophilisation du venin	Faible
Conservation du venin (température ambiante/froid)	Faible
Voie d'inoculation du venin	Forte
Volume d'inoculation du venin (quantité constante)	Faible
Solvant de l'inoculum	Faible
Température de l'inoculum	Modérée
Température ambiante	Modérée
Modèle animal (espèce)	Forte
Modèle animal (souche)	Modérée
Modèle animal (âge)	Faible
Modèle animal (poids : quantité proportionnelle de venin)	Faible
Modèle animal (sexe)	Faible
Modèle animal (régime alimentaire)	Inconnue
Saison de l'expérimentation	Inconnue

* Influence masquée par la variabilité individuelle.

cinq individus, qui recevront chacun une dose égale de venin. Certaines conditions sont indispensables à la validation des résultats du test. L'écart arithmétique ou logarithmique séparant deux dilutions consécutives doit être constant entre tous les groupes au cours d'un même test. La durée de l'expérimentation est de 24 heures d'observation au minimum, à l'issue desquelles le résultat est exprimé en nombre de DL_{50} ; quelques auteurs y ajoutent la DL_{50} à 48 heures, n'apportant pas de précision supplémentaire et risquant d'être influencée par des facteurs externes, notamment une infection concomitante. La toxicité chronique et la mutagénèse ne sont actuellement pas recherchées de façon systématique. L'ensemble du spectre de toxicité aiguë de 0 à 100 % doit être exploré : il faut que tous les animaux de la grappe recevant la plus faible dose de venin restent vivants tandis que tous ceux de la grappe recevant la plus forte dose meurent. Seuls les résultats compris entre ces deux valeurs et les incluant, sont intégrés aux calculs. Le calcul de la DL_{50} est effectué selon un modèle log-probit qui associe la transformation de la dose en logarithme et celle des effectifs d'animaux en échelle de probabilité. Grâce à ces transformations, les

résultats sont représentés par une droite sur laquelle la DL_{50} et ses intervalles de confiance peuvent être lus directement sur un papier spécial (figure 1.1). Depuis quelques années, des logiciels informatiques facilitent le calcul de la DL_{50} . Par ailleurs, de nouvelles méthodes se développent, notamment celles basées sur des modèles non paramétriques, qui permettent de réduire les effectifs d'animaux utilisés avec une fiabilité équivalente à la méthode classique (Meier et Theakston, 1986).

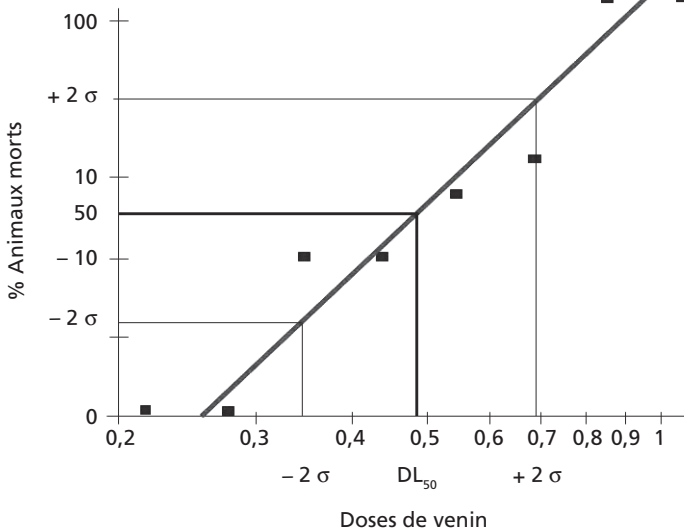


Figure 1.1. Détermination de la DL_{50} sur du papier log-probit (d'après Chippaux, 2002).

1.2. Tests systémiques de toxicité

Ils ont pour objectif de mesurer une activité particulière du venin soit en se fondant sur une réponse *in vivo*, nécessitant pour cela d'utiliser des quantités de venins infra-létales dans des conditions définies, soit à l'aide d'un test *in vitro* utilisant une préparation appropriée exprimant la fonction physiologique sur laquelle agit le composant dont on cherche à mesurer l'activité (tableau 1.II).

Dans tous ces tests, les animaux d'expérimentation ou les échantillons de substrat sont exposés à des dilutions de concentrations croissantes de venin. Les résultats sont traités statistiquement pour déterminer la dose théorique moyenne provoquant le résultat escompté. Pour des raisons éthiques et économiques, lorsque cela est possible, les animaux vivants sont remplacés par des œufs embryonnés, du sang frais, des cultures cellulaires ou des substrats inertes (plaques de fibrine ou de cellulose, lécithine d'œuf, etc.).

Tableau 1.II. Principaux tests systémiques de toxicité (d'après Theakston et Reid, 1983).

Test	Modèle expérimental	Technique	Critère de lecture	Temps de lecture
Dose minimale hémorragique	Souris de 20 grammes	Inoculation de quantités croissantes de venin par voie sous-cutanée	Dose minimale de venin provoquant une lésion de 10 mm de diamètre	24 heures
	Œuf embryonné	Dépôt de confettis imbibés de doses croissantes de venin	Dose minimale de venin provoquant une lésion de 10 mm de diamètre	6 heures
Dose minimale nécrosante	Souris de 20 grammes	Inoculation de quantités croissantes de venin par voie sous-cutanée	Dose minimale de venin provoquant une lésion de 5 mm de diamètre	3 jours
Dose minimale défibrinogénante	Souris de 20 grammes	Inoculation de quantités croissantes de venin par voie intraveineuse	Dose minimale de venin empêchant la coagulation du sang	1 heure
Dose minimale coagulante	Plasma	Ajout de quantités croissantes de venin	Dose minimale de venin provoquant la formation d'un caillot	60 secondes

1.3. Variabilité des venins

Ces différents tests ont permis d'étudier la variabilité des venins et ses causes. L'origine zoologique est sans doute la plus importante : elle explique les variations de toxicité et d'expression clinique observées entre les venins appartenant à des groupes zoologiques distincts (Chippaux *et al.*, 1991). La variabilité se réduit lorsque l'on atteint le niveau spécifique, mais il est maintenant bien établi qu'elle se manifeste encore entre les individus d'une même espèce, voire d'une même portée (Chippaux *et al.*, 1982). Au-delà du génome qui détermine la composition spécifique du venin, l'existence d'allèles codant pour des protéines du venin et de mutations ponctuelles, ainsi que l'expression des gènes modulée par un ensemble de facteurs épigénétiques (environnement, âge, sexe, etc.) influent sur la structure de certaines protéines ou leurs concentrations respectives.

Cette complexité revêt un caractère important lorsqu'il s'agit de composer des pools de venins en vue de la fabrication des antivenins. Il a été suggéré que la variabilité génétique individuelle était plus grande que celle déterminée par les causes environnementales. Récemment, plusieurs équipes indépendantes ont montré que la variabilité individuelle est de même amplitude que la variabilité géographique au sein de la même espèce (de Roodt *et al.*, 2011 ; Saad *et al.*, 2012 ; Segura *et al.*, 2012). Le problème fondamental demeure donc l'identification de l'animal venimeux et son appartenance à une espèce déterminée ainsi que la traçabilité des venins utilisés en recherche et pour la production des antivenins. Le mélange de venins provenant de plusieurs individus de la même espèce devrait modérer les effets de la variabilité individuelle quelle que soit l'origine géographique, sous réserve que l'identification spécifique soit correcte et fiable.

2. ■ Mesure expérimentale de la neutralisation d'un antidote

Il existe plusieurs types d'antidotes susceptibles de neutraliser – ou contrôler – les effets d'un venin (Chippaux *et al.*, 2001). Les antidotes symptomatiques visent à traiter les symptômes engendrés par l'action du venin : non étiologiques, ils ne s'attaquent pas directement au venin qui pourra poursuivre son action nocive tant qu'il se maintiendra dans l'organisme. Les antidotes systémiques interviennent sur le mode d'action du venin et s'opposent à ce dernier soit par compétition (l'antidote intervient sur la même cible que le venin et entre en concurrence avec lui, sans toutefois entraîner les mêmes effets néfastes), soit par antagonisme (l'antidote provoque l'effet inverse de celui du venin, dont il tempère la toxicité). Enfin, les antidotes spécifiques s'attaquent directement au venin en le détruisant ou en neutralisant son fonctionnement.

Les résultats des tests de neutralisation ne sont pas davantage extrapolables d'un modèle à l'autre (de la souris à l'homme par exemple) que ceux des tests de toxicité (figure 1.2). Ils constituent une indication autorisant, lorsque toutes les conditions sont remplies, de tenter une étude clinique confirmant et validant chez l'homme les résultats des études expérimentales (Chippaux, 2010).

2.1. Tests de neutralisation des venins

Les tests destinés à évaluer le pouvoir protecteur d'un antidote consistent à mesurer la différence de toxicité entre le venin seul et le mélange du venin avec l'antidote ; l'écart entre les deux valeurs exprime le pouvoir protecteur de l'antidote, encore appelé capacité neutralisante. L'unité de mesure sera la même que celle de la toxicité en remplaçant la notion de toxicité par celle de neutralisation (par exemple : dose efficace 50 %, ou DE_{50} en opposition à dose létale 50 %, ou DL_{50}). Généralement, le titrage est effectué après incubation

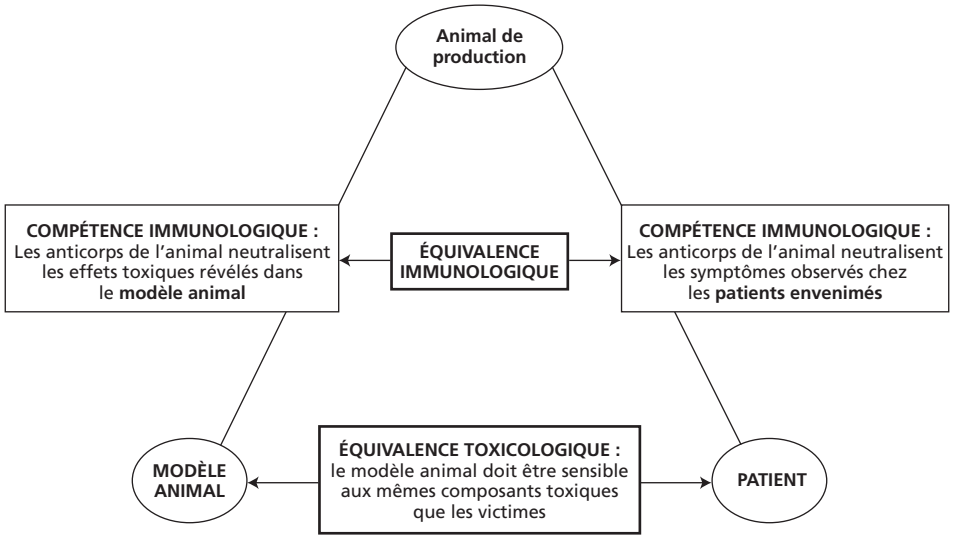


Figure 1.2. Triangle d'équivalence de la neutralisation (d'après Stock, 2011).

du venin avec l'antidote ; le mélange est inoculé aux animaux ou au substrat expérimental. Au cours de ce temps de contact, le venin est neutralisé en partie ou en totalité par l'antidote. Cette méthode, bien que standardisée et exigée par les autorités d'enregistrement des médicaments, est imparfaite et l'on a suggéré de lui ajouter une méthode séquentielle au cours de laquelle le venin est injecté seul avant que l'antidote ne soit administré indépendamment après un certain temps. Cette méthode a l'avantage de reproduire la réalité (le venin est toujours inoculé par l'animal séparément de l'antidote) et de permettre la mesure de tous les antidotes quel que soit son mode d'action, y compris lorsque l'antidote n'interfère pas directement avec le venin comme c'est le cas pour les antidotes symptomatiques, systémiques et certains spécifiques. Toutefois, les résultats bien qu'assez similaires, sont moins homogènes à cause des nombreux facteurs qui interviennent. Moins reproductibles, ils ne peuvent être utilisés dans un test de référence (Christensen, 1967).

En pratique, on utilise une quantité fixe de venin traduite en nombre de DL_{50} (3 ou 5 DL_{50} selon les pharmacopées) ou, de préférence, une quantité de venin formulée en poids sec, en présence de concentrations croissantes d'antidote. Le test de neutralisation consiste à recalculer la DL_{50} de la dose d'antidote administrée. Les conditions de validité du test sont les mêmes que pour les tests de toxicité en ce qui concerne le nombre et le choix des animaux, l'écart entre les concentrations d'antidote, l'encadrement des doses toxiques (comprenant obligatoirement deux groupes avec, respectivement, 0 mort et 100 % de morts), etc. La DE_{50} est la dose d'antidote correspondant à cette nouvelle DL_{50} . Elle est exprimée en poids (ou volume) d'antidote neutralisant la quantité de venin, traduite en poids ou en nombre de DL_{50} utilisée pour le test.

Il existe très peu d'antidotes spécifiques contre les venins, en dehors des antivenins. Contrairement à ces derniers, les autres antidotes spécifiques n'ont jamais été formellement validés chez l'homme par des études cliniques. Ils sortent donc du cadre de ce chapitre.

2.2. Validation expérimentale des antivenins

Découverte il y a 120 ans simultanément par Phisalix et Bertrand d'une part, et Calmette, d'autre part (Goyffon, 2010), l'immunothérapie passive contre les envenimations ophidiennes est le seul traitement étiologique des morsures de serpent (Chippaux et Goyffon, 1998). L'injection répétée de doses croissantes de venin à un animal entraîne chez ce dernier le développement d'une immunité protectrice spécifique portée par les anticorps. Jusqu'à la fin des années soixante, les anticorps étaient administrés avec le sérum sanguin qui les contenait, d'où le nom de sérum antivenimeux. Depuis, divers procédés de digestion enzymatique et de séparation ont permis d'obtenir des fragments d'anticorps hautement purifiés dont l'efficacité et la tolérance ont été considérablement améliorées (Nguyen, 2010 ; figure 1.3). C'est pourquoi, les termes de sérothérapie et sérum antivenimeux ont été remplacés respectivement par immunothérapie passive antivenimeuse et antivenin (Goyffon, 2010).

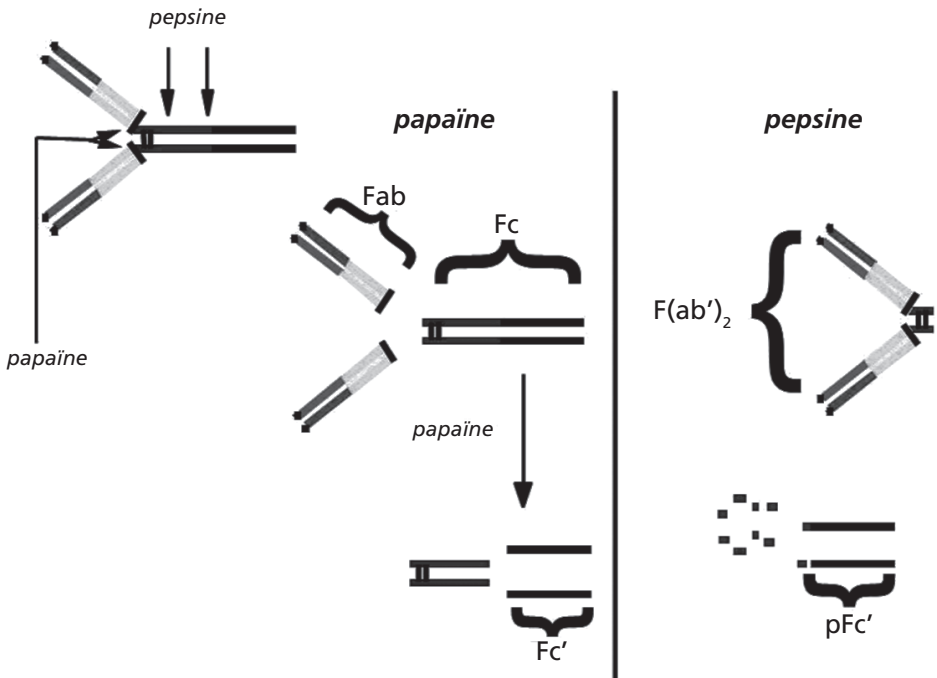


Figure 1.3. Structure des immunoglobulines G ou anticorps (d'après Chippaux, 2002).

La standardisation des procédés de fabrication et du contrôle de qualité a été récemment rappelée et décrite en détail par l'Organisation mondiale de la santé (Chippaux, 2010 ; OMS, 2010). L'ensemble des tests de neutralisation décrits ci-avant fait l'objet de recommandations précises et constitue un préalable requis pour effectuer les études cliniques conduisant à l'autorisation de mise sur le marché des antivenins commercialisés. Les pharmacopées nationales définissent les seuils minimaux de neutralisation que les fabricants sont tenus de respecter.

L'efficacité de l'immunothérapie antivenimeuse passive repose sur la rencontre de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Après inoculation, le venin diffuse rapidement dans l'organisme et occupe, en concentrations variables, l'ensemble des compartiments corporels. À l'opposé, les anticorps diffusent peu, à l'exception des petits fragments d'immunoglobulines (Fab et scFv) encore peu utilisés en thérapeutique. Administrés par voie veineuse, ils forment avec les antigènes présents dans le plasma sanguin, un complexe immun qui sera rapidement détruit par le système immunitaire. L'élimination du venin provoque son transfert des tissus vers le secteur vasculaire où, de nouveau, un complexe antigènes-anticorps se formera avec l'antivenin (Rivière *et al.*, 1998). En conséquence, la posologie des antivenins est uniquement conditionnée par la quantité de venin circulant dans l'organisme de la victime, estimée par la rapidité et l'intensité d'apparition des symptômes, et la capacité de neutralisation des anticorps.

2.3. Validation clinique d'un antivenin

Une fois qualifié par les tests expérimentaux (encore appelés « précliniques »), l'antivenin est éligible pour une étude clinique qui mesurera sa tolérance et confirmera son efficacité chez l'homme (Chippaux, 2010). L'essai clinique se fonde sur la comparaison statistique des résultats entre deux groupes de patients, l'un recevant le nouvel antivenin et l'autre le traitement standard. Les patients sont tous inclus selon des critères identiques et répartis aléatoirement dans les deux groupes. Toutes les autres procédures thérapeutiques sont identiques dans les deux groupes, ainsi que les techniques d'investigation clinique et les critères de décision (Chippaux *et al.*, 2010). Comme toute étude clinique, celle-ci est longue et coûteuse, mais indispensable à l'obtention d'un enregistrement légal (Autorisation de mise sur le marché, ou AMM, en France).

L'administration d'un antivenin chez un patient envenimé entraîne une élimination rapide du venin, un arrêt des symptômes, une réduction des complications, des séquelles, de la durée d'hospitalisation et, finalement, de la létalité. Plusieurs études cliniques ont confirmé que l'injection retardée de l'antivenin, même de quelques jours, conserve une efficacité thérapeutique, bien que les complications intervenant avant la prise en charge tempèrent le bénéfice du traitement (Narvençar, 2006 ; Chippaux *et al.*, 2007 ; Larréché *et al.*, 2011). Enfin,

depuis une quinzaine d'années, la plupart des études cliniques ont souligné la sécurité d'emploi obtenue avec les fragments d'anticorps hautement purifiés, ce qui en permet l'utilisation dans les centres de santé isolés et non médicalisés des pays en développement pour répondre à leurs besoins spécifiques. La prise en charge des patients envenimés est ainsi à la fois plus rapide, plus efficace, plus sûre et simplifiée.

Le seul handicap qui subsiste demeure l'accessibilité des antivenins (Chippaux, 1998 ; Theakston et Warrell, 2000). Dans les pays industrialisés où leur emploi est réduit, les contraintes légales sont fortes, notamment pour ce qui concerne les antivenins contre les espèces exotiques comme c'est le cas en France. Dans les pays en développement, leur coût élevé limite considérablement leur distribution et leur utilisation.

3. ■ Conclusion

La variabilité des venins, y compris entre individus de la même espèce, n'est pas encore prévisible car liée à de nombreux facteurs génétiques ou environnementaux difficilement contrôlables. Cela explique la diversité de la toxicité, des signes cliniques observés et la complexité des traitements à mettre en œuvre. Toutefois, les recherches sur le mode d'action des venins et sur les antidotes ont considérablement modifié l'approche thérapeutique et l'efficacité des traitements.

De plus, la fabrication des antivenins, composés d'anticorps hautement purifiés s'est fortement améliorée au cours des trente dernières années. La standardisation des tests de toxicité des venins et de neutralisation des antivenins garantit désormais l'utilisation de produits efficaces et remarquablement bien tolérés. Cependant, pour efficaces qu'ils soient, les antivenins n'excluent pas l'utilisation de traitements symptomatiques qui soulagent les patients et participent à l'amélioration du pronostic fonctionnel.

Enfin, la distribution et l'utilisation des antivenins, notamment dans les pays tropicaux, restent des problèmes récurrents et critiques dans la mesure où une minorité de patients y a accès.

Références bibliographiques

- Bernard C (1857). *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 494 p.
- Chippaux JP (1998). The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon*, **36** : 1503-1506.
- Chippaux JP (2002). *Venins de serpent et envenimations*. Coll. « Didactiques », IRD, Paris, 288 p.
- Chippaux JP (2010). Recommandations pour la production, le contrôle et l'enregistrement des immunoglobulines antivenimeuses. *Biologie Aujourd'hui*, **204** : 87-91.
- Chippaux JP, Boche J, Courtois B (1982). Electrophoretic patterns of the venom from a litter of *Bitis gabonica* snakes. *Toxicon*, **20** : 521-523.

- Chippaux JP, Goyffon M (1998). Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, **36** : 823-846.
- Chippaux JP, Massougbodji A, Stock RP, Alagón A, AAB Investigators (2007). Clinical trial of a F(ab')₂ polyvalent equine antivenom for African snakebites in Benin. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **77** : 538-546.
- Chippaux JP, Rakotonirina S, Dzikouk G, Nkinin S, Rakotonirina A (2001). Connaissances actuelles et perspectives de la phyto-pharmacopée dans le traitement des envenimations ophidiennes. *Bulletin de la Société Herpétologique de France*, **97** : 5-17.
- Chippaux JP, Stock RP, Massougbodji A (2010). Review: Methodology of clinical studies dealing with the treatment of envenomation. *Toxicon*, **54** : 1195-1212.
- Chippaux JP, Williams V, White J (1991). Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, **29** : 1279-1303.
- Christensen PA (1967). Remarks on antivenin potency estimation. *Toxicon*, **5** : 143-145.
- de Roodt AR, Lanari LC, Costa de Oliveira V, Laskowicz RD, Stock RP (2011). Neutralization of *Bothrops alternatus* regional venom pools and individual venoms by antivenom: A systematic comparison. *Toxicon*, **57**(7-8) : 1073-1080.
- Goyffon M (2010). L'immunothérapie passive aujourd'hui : bref historique. *Biologie Aujourd'hui*, **204** : 51-54.
- Larréché S, Mion G, Mayet A, Verret C, Puidupin M, Benois A, Petitjeans F, Libert N, Goyffon M (2011). Antivenin remains effective against African Viperidae bites despite a delayed treatment. *The American Journal of Emergency Medicine*, **29** : 155-161.
- Meier J, Theakston RD (1986). Approximate LD₅₀ determinations of snake venoms using eight to ten experimental animals. *Toxicon*, **24** : 395-401.
- Narvencar K (2006). Correlation between timing of ASV administration and complications in snake bites. *Journal of the Association of Physicians of India*, **54** : 717-719.
- Nguyen L (2010). Principes de production d'immunoglobulines thérapeutiques hautement purifiées. *Biol. Aujourd'hui*, **204** : 55-59.
- OMS (1981). *Progrès dans la caractérisation des venins et la standardisation des antivenins*. OMS, Genève, 83 p.
- OMS (2010). *Guidelines on Production, Control and Regulation of snake antivenom immunoglobulins*. Genève. http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/.
- Rivière G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C (1998). Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **285** : 490-495.
- Saad E, Curtolo Barros L, Biscola N, Pimenta DC, Barraviera SR, Barraviera B, Seabra Ferreira R Jr (2012). Intraspecific variation of biological activities in venoms from wild and captive *Bothrops jararaca*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **75** : 1081-1090.
- Segura A, Herrera M, Villalta M, Vargas M, Uscanga-Reynell A, de León-Rosales SP, Jiménez-Corona ME, Reta-Mares JF, Gutiérrez JM, León G (2012). Venom of *Bothrops asper* from Mexico and Costa Rica: intraspecific variation and cross-neutralization by antivenoms. *Toxicon*, **59** : 158-162.
- Stock RP (2011). *Venoms, antivenoms and ceteris paribus*. *Communication orale à la 4^e Conférence Internationale sur les Envenimations par morsures de serpent et piqûres de scorpion en Afrique*. Dakar, 25-29 avril. Non publiée.
- Theakston RDG, Reid HA (1983). Development of simple standard assay procedures for the characterization of snake venoms. *Bulletin of the World Health Organization*, **61** : 949-956.
- Theakston RD, Warrell DA (2000). Crisis in snake antivenom supply for Africa. *Lancet*, **356** : 2104.
- Tu AT (1988). *Venoms: Chemistry and Molecular Biology*. John Wiley and Sons, New York, 560 p.

Cnidaires

Mireille M.M. Guillaume

La dénomination « cnidaire » vient précisément de la fonction venimeuse des organismes regroupés dans cet embranchement. Méduses, anémones de mer, coraux, tous possèdent dans leurs tissus des cnidocytes ou cellules, le plus souvent urticantes, qui sont la caractéristique de l'appartenance à cet embranchement. Ces unités fonctionnent comme de minuscules seringues capables d'injecter un venin. Cependant, leur action venimeuse est généralement mal connue et, si les hommes redoutent l'ensemble des Cnidaires pour leurs piqûres cuisantes, un effet léthal n'est constaté que très rarement. Certains, comme les Madréporaires (ou Scléactiniaires) ne réussissent même pas à percer l'épiderme humain pour inoculer leur venin. D'autres, en revanche, comme les cuboméduses, ont un effet foudroyant et peuvent, en quelques minutes, induire un coma irréversible. Au sein même des méduses, les toxicités sont variables. En fait, on regroupe abusivement sous cette forme généralement planctonique, des phases de cycles biologiques différents, qui sont sexuées (Hydrozoa) ou asexuées (éphyrules des Scyphozoa), voire qui constituent des colonies de polypes flottantes (Siphonophores).

Comme dans tous les cas d'envenimation, il est essentiel d'identifier l'animal qui en est responsable pour deux raisons. La première est de déterminer les risques encourus par le blessé, la seconde, de mettre en place une thérapeutique *ad hoc*. Par exemple, le vinaigre a la propriété d'inactiver les nématocystes de *Chironex*, mais il déclenche ceux de *Cyanea* et de *Physalia*. Ainsi, une classification succincte de l'embranchement sera tout d'abord exposée, afin de reconnaître les principaux Cnidaires venimeux. Ensuite,

l'appareil d'inoculation, le cnidocyte sera présenté. Puis, l'état des connaissances acquises sur les venins et substances actives chez les Cnidaires sera développé, pour conclure finalement par les traitements préconisés, dont il faut savoir *a priori* qu'aucun n'est satisfaisant.

C'est en effectuant des expériences avec des extraits de Cnidaires de *Physalia physalis* (figure 5.1) puis *Anemonia sulcata* (figure 5.2) que deux océanographes français, Charles Richet et Paul Portier, ont découvert en 1902 le phénomène d'anaphylaxie (Portier et Richet, 1902). Une substance injectée à une dose sub-létale exerce un effet létal sur un animal qui a reçu, quelques semaines auparavant, cette même substance. En cherchant à démontrer l'immunité, ces deux physiologistes ont, en fait, mis en évidence l'hypersensibilité. Leur découverte, qui a ouvert la voie aux recherches sur les phénomènes d'allergie, a été couronnée en 1913 par le prix Nobel de médecine attribué à Charles Richet seul.

La protéine fluorescente verte, communément désignée sous l'acronyme GFP (de l'anglais green fluorescent protein), est synthétisée par l'hydroméduse *Aequorea aequorea*, synonyme junior de *Aequorea forskalea*, parfois dénommée *Aequorea victoria*. Elle est constituée de 238 acides aminés et se replie sous la forme d'un tonneau. Cette protéine possède la propriété d'émettre de la fluorescence verte sous excitation par les ultraviolets, ce qui en fait un marqueur aux multiples applications en biologie, notamment cellulaire, et en biotechnologies. Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Tsien ont été couronnés par le prix Nobel de chimie en 2008 pour la découverte (par le

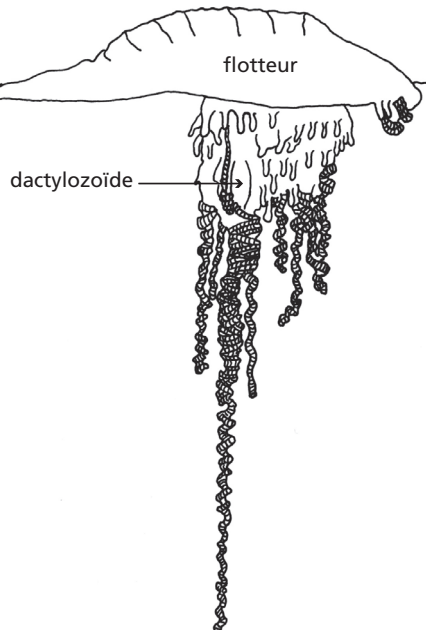


Figure 5.1. *Physalia physalis* la « Galère portugaise » (d'après Doumenc et Guillaume, 1995).



Figure 5.2. *Anemonia viridis* (d'après Doumenc et Guillaume, 1995). Cette espèce est souvent considérée comme synonyme junior de *Anemonia sulcata*.

premier chercheur, dès 1961) et le développement de la GFP. Des GFP mutantes avec des émissions bleues, cyans et jaunâtre-verte ont aussi été isolées et plus récemment dans le rouge par la DsRed chez le corallimorphaire *Discosoma*.

Les méduses et les anémones de mer font l'objet d'une consommation importante en Asie (Chine, Japon, Thaïlande...), qui ne revêt qu'un caractère occasionnel en Europe. Elles sont généralement servies bouillies ou conservées dans un mélange d'alun et de sel, puis assaisonnées. On en fait parfois des beignets, notamment dans le Midi de la France. Il semble que la nature coriace des tissus de Cnidaires, nécessitant leur battage et leur cuisson, soit la raison de l'atténuation de l'effet des venins et de l'inhibition du déclenchement des capsules qui servent à leur injection. Cependant, de nombreux cas d'intoxications plus ou moins graves ont été signalés. Il s'agit alors d'un effet toxique, et non plus venimeux, exercé par les tissus de Cnidaires.

Avertissement au lecteur relatif à la systématique de quelques noms scientifiques utilisés dans ce chapitre.

Anemonia viridis (Forsskål, 1775) est considérée par plusieurs auteurs comme synonyme junior d'*Anemonia sulcata* (Pennant, 1777). Il semblerait cependant que les deux espèces soient différentes. Le nom *A. sulcata* est conservé ici, dans l'attente d'arguments apportés par les analyses génétiques.

Dans ses travaux, Shimomura (2009) fait référence à la méduse *Aequorea aequorea*, y compris dans son discours pour recevoir le prix Nobel. Cependant, le nom *Aequorea aequorea* (Forsskål, 1775), bien que valide, n'a pas été retenu car le nom d'espèce *aequorea* avait été donné par Loeffling en 1758, puis repris par Linné en 1766, sur la base d'une description très incomplète et dépourvue de figure, rendant l'espèce impossible à identifier. Cette méduse a été ensuite appelée *Aequorea forskalea* (Péron et Lesueur, 1810, p. 336), dont le nom d'espèce est dédié à Pehr Forsskål, le premier à avoir fourni une description assez

complète et une figure exacte du genre *Aequorea*. Notons que le nom *Aequorea victoria* (Murbach et Shearer, 1902) est aussi utilisé pour décrire les spécimens de la région du Pacifique Est, qui appartiendraient à une autre espèce d'*Aequorea*, mais dont la validité est douteuse pour certains auteurs. Cette fois, la description est détaillée mais la figuration manque encore. Shimomura prélevait ses méduses à Friday Harbor (État de Washington), qui est proche de la localité type de cette dernière espèce (Victoria Harbour, Vancouver). L'hypothèse d'une spéciation régionale n'a pas encore été clarifiée par approche génétique. Source de confusion, les trois noms sont trouvés dans la littérature traitant des GFP.

1. ■ Position zoologique des Cnidaires

Les Cnidaires sont caractérisés par la possession de cnidocytes. Ils constituent un embranchement zoologique des métazoaires Radiata, à symétrie radiaire. Ce sont des organismes diploblastiques. Les deux feuilletts cellulaires (l'ectoderme et l'endoderme) sont situés de part et d'autre d'une couche granulo-fibreuse (la mésogée). La forme fondamentale de leur corps est celle d'un sac délimitant une cavité digestive (gastrovasculaire ou coelentéron, d'où leur ancien nom de coelentérés) ouverte par un orifice entouré de tentacules, qui sert à la fois de bouche et d'anus. Cependant, ils sont très polymorphes avec deux structures majeures, l'une benthique généralement fixée (le polype) et l'autre planctonique (la méduse). L'existence de formes coloniales accentue encore leur polymorphisme.

Les Myxozoa sont des organismes endoparasites qui partagent les traits morphologiques des Cnidaires, des bilatériens et des protistes, rendant leur position taxonomique longtemps énigmatique. La découverte récente chez un myxozoaire d'un gène homologue à celui qui code les mini-collagènes, protéines des nématocystes des Cnidaires, considérés comme spécifique à cet embranchement, conforte l'idée que les myxozoaires sont des Cnidaires qui ont évolué comme endoparasites d'hôtes dulçaquicoles, marins et terrestres (Holland *et al.*, 2011). Ils seraient liés aux hydrozoaires de l'ordre des Trachylina (Brusca et Brusca, 2002).

L'embranchement des Cnidaria est divisé en deux sous-embranchements en fonction de la forme du corps adoptée par l'animal au cours de sa vie (polype, méduse ou alternance des deux). Les Anthozoa n'existent que sous la forme d'un polype, qui représente donc d'abord la phase juvénile immature puis l'adulte sexué. Comme leur nom l'indique, les Medusozoa se présentent sous forme de méduse, qui correspond à l'adulte sexué. En fonction du cycle de vie, la phase juvénile, voire la phase juvénile et adulte, peut être sous la forme d'un polype. S'ajoutant à celle des Anthozoa, quatre classes sont distinguées chez les Medusozoa en fonction de leur mode de multiplication, les Staurozoa, Scyphozoa, Cubozoa et Hydrozoa (tableau 5.I). Les cuboméduses se forment

par métamorphose directe des polypes, tandis que chez les Hydrozoa elles se constituent par bourgeonnement latéral et chez les Scyphozoa à scyphistome par strobilation. Les Staurozoa ont été récemment isolés en une cinquième classe car, contrairement à tous les autres Cnidaires, leurs larves *planulae*, dépourvues de cils, se déplacent par reptation. Les stauroméduses se forment par métamorphose de la *planula*. De plus, leurs ovaires sont complexes avec des cellules folliculaires (Marques et Collins, 2004).

Tableau 5.1. Embranchement des Cnidaria. Classification en fonction de l'existence de cils ou non autour de la larve *planula*, de la forme du corps adoptée par l'animal au cours de sa vie (polype, méduse ou alternance des deux) et du mode de multiplication.

Embranchement Cnidaria	Classe	Planula	Forme	Mode de multiplication
Sous-embranchement Anthozozoa				
<i>Polype uniquement</i>	Anthozoa	ciliée	polype	bourgeonnement latéral
Sous-embranchement Medusozoa				
<i>Polype ou méduse, ou alternance des deux formes (polype : phase larvaire, méduse : individu adulte et sexué)</i>	Staurozoa	glabre	méduse	bourgeonnement de frustules rampants
	Scyphozoa	ciliée	polype et méduse	strobilation
	Cubozoa	ciliée	polype et méduse	métamorphose directe
	Hydrozoa	ciliée	polype et/ou Méduse	bourgeonnement latéral

La formidable plasticité des Cnidaires dans leur capacité à changer de forme est remarquable. Les stéréotypes traditionnels de polypes fixés et de méduses flottantes sont aussi bousculés par l'existence de polypes flottants (les physalies) et de méduses fixées (les stauroméduses).

Les plus anciens Cnidaires fossiles identifiés sont des méduses qui datent d'environ 600 millions d'années et ont été trouvés dans le gisement Précambrien d'Ediacara, au sud de l'Australie. Une espèce d'actiniaire est rapportée au Cambrien dans les schistes du Burgess au Canada (530 millions d'années).

La question de l'évolution des Cnidaires a ouvert un débat animé parmi la communauté scientifique qui est loin d'être clos. Qui du polype ou de la méduse a été la forme adulte de l'ancêtre des Cnidaires ? Le consensus actuel, étayé par analyses génétiques, attribue l'antériorité au polype, probablement bi-radiaire, la méduse étant une synapomorphie (caractère dérivé d'un état ancestral partagé par plusieurs taxons) des médusozoaires. Ainsi, les anthozoaires constituent la classe divergente de l'arbre phylogénétique des Cnidaires la plus

précoce. Les staurozoaires représentent le groupe frère de tous les autres médusozoaires. Les cubozoaires et les scyphozoaires forment un clade constituant le groupe frère des hydrozoaires (Collins *et al.*, 2006 ; figure 5.3). Synthèse de travaux récents, la classification phylogénétique des Cnidaires vient d'être mise à jour par Lecointre et Le Guyader (2013).

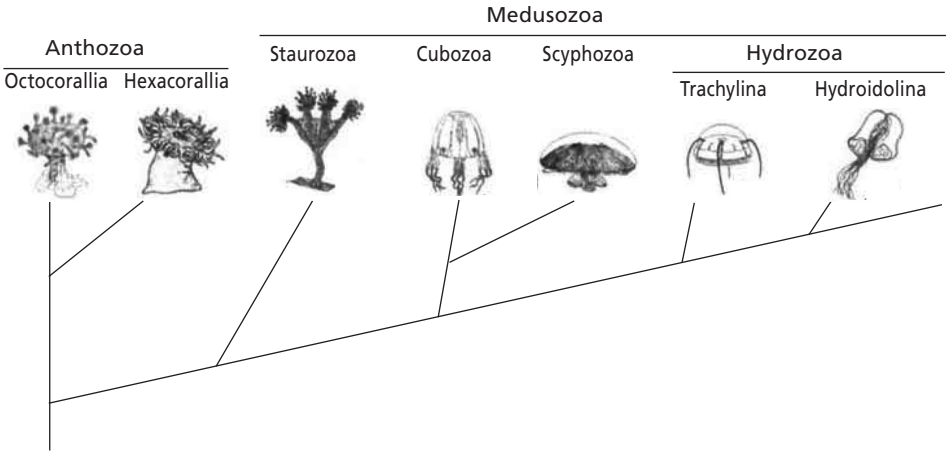


Figure 5.3. Arbre phylogénétique des Cnidaria (simplifié d'après Collins *et al.*, 2006).

Les Cnidaires comprennent à ce jour plus de 11 000 espèces décrites. Ces animaux sont essentiellement marins, mais quelques espèces d'Hydrozoa sont inféodées aux eaux douces. Les Cnidaires sont presque tous carnivores et se nourrissent principalement de crustacés ou poissons de petite taille. Le contact avec les tentacules entraîne le déclenchement des *cnidae*, qui paralysent la proie. Les tentacules l'enchevêtrent alors puis la tirent vers la bouche, qui peut s'ouvrir grandement en fonction de la taille de la proie. Des sécrétions muqueuses facilitent l'avalément vers le coelentéron, où s'effectue la digestion.

Des études, trop peu nombreuses, sont venues compléter ces observations macroscopiques sur l'alimentation des Cnidaires. Depuis la matière organique dissoute, la matière particulaire fine en suspension, en passant par le pico- et le nanozooplancton ($< 100 \mu\text{m}$), comprenant bactéries, cyanobactéries, flagellés et ciliés, au macrozooplancton ($> 1 \text{mm}$), tout concourt à l'alimentation des scléactiniaires (Houlbrèque et Ferrier-Pagès, 2009), et *a fortiori* des Cnidaires. L'ingestion de phytoplancton a été démontrée chez les coraux mous (Fabricius *et al.*, 1995).

En outre, on ne peut présenter l'embranchement des Cnidaires sans évoquer l'endosymbiose que beaucoup développent avec des « micro-algues ». Cette association à bénéfice réciproque, concerne des scléactiniaires, des

alcyonaires, des gorgonaires, des actiniaires, des zoanthaires, des scyphozoaires et de rares hydrozoaires. De plus en plus d'études ont une approche globale considérant l'animal hôte et ses symbiontes, ensemble qui est dénommé « holo-bionte » chez les coraux tropicaux. Les endosymbiontes vivent généralement dans les cellules de l'endoderme, ou chez certains hydrozoaires dans la mésoglée. Il s'agit de Dinophycées du genre *Symbiodinium* (zooxanthelles). Leur densité de l'ordre du million par cm^2 chez les coraux scléactiniaires tropicaux, leur expulsion en dehors des tissus coralliens sont à l'origine du phénomène de blanchissement des récifs de coraux. Des Chlorophycées (zoochlorelles) existent chez l'hydre et certaines anémones de mer. Enfin, zooxanthelles et zoochlorelles coexistent chez certaines anémones de mer.

L'endosymbiose est un formidable apport d'énergie et d'éléments (carbone minéral issu du CO_2 fixé par la photosynthèse, acides aminés, gouttelettes lipidiques...) au Cnidaire. Elle interviendrait notamment dans la strobilation des scyphoméduses.

L'ectosymbiose concerne l'association avec de la macrofaune mobile, comme celle existant entre les anémones de mer et les poissons-clowns, ou avec des crustacés décapodes (crevettes, pagures dits bernard l'hermite). Cette relation est obligatoire pour les poissons qui dépendent de l'anémone, comme abri et protection, et qui ne sont jamais trouvés dans la nature sans un hôte (Fautin, 1991). Réciproquement cependant, elle ne l'est pas pour l'anémone de mer, même si l'anémone bénéficie de la protection de son ectosymbionte contre les prédateurs ainsi que de ses apports et déjections alimentaires.

Vingt-six espèces de poissons-clowns appartenant aux genres *Amphiprion* et *Premnas*, famille des Pomacentridae, sont associées à dix espèces d'anémones (tableau 5.II). Les poissons-clowns sont localisés uniquement dans la région Indo-ouest Pacifique, ils n'existent pas dans la mer Caraïbe, y laissant cette niche écologique vide. Ces poissons-clowns vivent indemnes parmi les tentacules de l'anémone de mer, qui sont lourdement armés de nématocystes. De plus, les anémones couvrent leurs corps d'une couche de mucus qui contient des protéines cytolytiques dissuasives. De nombreuses études ont cherché à élucider les mécanismes et la chimie sous-jacente à la protection du poisson-clown contre les piqûres des nématocystes de l'anémone de mer.

Il est généralement admis que les poissons-clowns ont une couche muqueuse protectrice qui agit comme « camouflage chimique » ou « mimétisme macromoléculaire », empêchant la reconnaissance « *non soi* » par l'anémone de mer et la décharge des nématocystes. Quelques espèces de poissons-clowns produiraient leur propre couche muqueuse protectrice, les autres acquerraient celle de l'anémone, durant une période d'acclimatation à durée variable. Dans les deux cas, on ne sait pas si ces couches muqueuses contiennent des composés qui inhibent la décharge du nématocyste ou simplement manquent de composés qui stimulent l'exocytose de la cellule urticante.

Tableau 5.II. Spécificité de six espèces de poissons pour leur anémone de mer hôte (d'après Fautin et Allen, 1997).

Espèces de poissons	Espèces d'anémones de mer										Nombre total d'espèces
	CA	EQ	MD	HM	HC	HA	HU	SH	SG	SM	
<i>Premnas biaculeatus</i>		+									1
<i>A. (Amphiprion) ocellaris</i>				+					+	+	3
<i>A. polymnus</i>			+		+			+			3
<i>A. sandaracinos</i>					+					+	2
<i>A. frenatus</i>		+									1
<i>A. clarkii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10

+ indique que l'espèce de poisson et celle de l'anémone de mer ont été observées ensemble sur le terrain.

CA : *Cryptodendrum adhaesivum*, EQ : *Entacmaea quadricolor*, MD : *Macrodactyla doreensis*, HM : *Heteractis magnifica*, HC : *Heteractis crispa*, HA : *Heteractis aurora*, HU : *Heteractis malu*, SH : *Stichodactyla haddoni*, SG : *Stichodactyla gigantea*, SM : *Stichodactyla mertensii* (d'après Fautin et Allen, 1997).

1.1. Anthozoa

Les anthozoaires sont solitaires ou coloniaux. Ces cnidaires sont représentés exclusivement par la forme polype. Ils se différencient également des autres classes par la présence d'un pharynx prolongeant la bouche et de quatre cloisons ou mésentères portant la musculature, les organes reproducteurs et les cellules liées à la digestion. La classe des Anthozoa est divisée en deux sous-classes, les Octocorallia et les Hexacorallia.

1.1.1. Octocorallia

Le polype des octocoralliaires (ou anthocodie) est, le plus souvent, de petite taille. Il comprend huit loges et huit tentacules d'aspect penné. À l'exception d'une seule espèce, les octocoralliaires sont coloniaux, les polypes étant liés les uns aux autres par un réseau de stolons, insérés dans un coenenchyme comprenant dans sa masse, des sclérites généralement calcaires. Chez les Alcyonacea, le squelette est corné et/ou calcaire, sous sa forme calcitique, avec des sclérites plus ou moins jointifs, allant de l'état libre (« coraux mous ») à fusionné (« corail rouge », gorgone). Le squelette de couleur bleue (due à des pigments contenant du fer) est calcaire, sous sa forme aragonitique, chez les Helioporacea (« corail bleu »). Les Pennatulacea ou « plumes de mer », vivent piqués dans le sédiment par leur base et ressemblent à des plumes dressées. Ils possèdent un axe corné, parfois translucide.

Le « corail rouge » *Corallium rubrum* est le représentant des octocoralliaires le plus connu. Étymologiquement parlant, il est le seul à pouvoir être appelé corail. Les dénominations vernaculaires, « corail orgue » (Tubiporidae), « corail mou » (Alcyonacae), « corail bleu » (Coenothecalia), « corail dur » (Scleractinia), « corail noir » (Antipatharia), « corail de feu » (Milleporidae), « corail rose » ou « corail dentelle » (Stylasteridae), sont abusives (Guillaume, 2004). Surtout, elles regroupent des Cnidaires appartenant à des classes différentes et dont la biologie, notamment la reproduction, ainsi que l'effet de leurs venins, sont très différents (les « coraux de feu » notamment pondent des méduses et provoquent de cuisantes brûlures, contrairement aux autres coraux).

Les Octocorallia ne sont pas directement venimeux pour l'homme. La raison principale en est la petitesse des nématocystes et le peu d'effet de leur injection dans l'épiderme humain. Des cas de toxicité indirecte ont cependant été signalés chez des alcyonaires tropicaux. Il s'agit essentiellement d'irritations dues au mucus recouvrant certaines colonies lorsque celui-ci entre en contact avec une éraflure ou une plaie.

1.1.2. *Hexacorallia*

Il s'agit d'un groupe, relativement hétérogène et divisé en six ordres, dont les polypes ont généralement un multiple de six mésentères.

Les Ceriantharia ou cérianthaires sont généralement benthiques et vivent en partie enfouis dans le sédiment. Ils ont un corps conique pouvant sécréter un fourreau protecteur. Les tentacules, allongés et très fins, sont disposés en deux cycles, les plus allongés en position externe ou marginale et les plus fins en position interne ou orale. Dans la colonne, les mésentères ne sont jamais appariés. Les cérianthaires possèdent des nématocystes de taille réduite (holotriches, atriches et microbasiques-mastigophores), ce qui les rend peu venimeux. Ils sont les seuls à posséder des ptychocystes, qui permettent la construction d'un tube muqueux. Certains zoologistes situent les cérianthaires en émergence basale des hexacoralliaires.

Les Scleractinia ou madréporaires ou coraux durs, sécrètent un squelette calcaire externe sur lequel repose le polype. Les espèces tropicales sont le plus souvent coloniales. Les scléractiniaires ne sont jamais directement venimeux, puisque leurs nématocystes (microbasiques-mastigophores et isorhizes holotriches) n'arrivent pas à percer le derme humain pour inoculer le venin. Toutefois, une toxine hémolytique a été extraite de plusieurs espèces de coraux appartenant au genre *Goniopora*.

Les Zoantharia ou zoanthaires sont des Anthozoa coloniaux dépourvus de squelette et dont les polypes ressemblent extérieurement à de petites anémones de mer. Comme chez les *Alcyonaria*, les polypes sont reliés par un coenenchyme dans lequel sont incrustés des grains de silice. Les tentacules relativement courts sont disposés en un seul cycle à la périphérie du disque oral. Les

mésentères, de deux tailles différentes, sont le plus souvent appariés. Les nématocystes sont de grande taille (holotriches et microbasiques-mastigophores). Certains *Palythoa* tropicaux forment des colonies d'étendue considérable (plusieurs mètres carrés). L'espèce *Palythoa caribaeorum*, commune aux Caraïbes, et surtout l'espèce *Palythoa vestitus* des îles Hawaï, appelée localement « herbe de mort », est encore utilisée par les indigènes comme poison pour la chasse.

Les Corallimorpharia ou corallimorphaires, sont très proches des actiniaires par certains caractères mais possèdent de petites sphères (acrosphères) à l'extrémité des tentacules. Bien que quelques espèces du genre *Corynactis* aient été décrites comme légèrement venimeuses, il semble que les principaux accidents observés soient de nature toxique lors de leur consommation (*Rhodactis howesii*).

Les Actiniaria ou actiniaires ou anémones de mer, très fréquentes sur les côtes du monde entier, ne sont réellement venimeuses que dans les régions tropicales. Ces Cnidaires solitaires ont un polype qui peut atteindre des dimensions considérables (jusqu'à un mètre de diamètre pour certains *Metridium senile* du Pacifique). Leurs tentacules sont le plus souvent disposés en cycles alternants. Les mésentères sont couplés et limitent de petites loges très caractéristiques. Les nématocystes les plus fréquents sont les basitriches, les microbasiques-mastigophores et les macrobasiques-mastigophores. Paradoxalement, ce ne sont pas toujours leurs tentacules qui portent l'effet venimeux. Les tentacules des anémones de mer européennes ont un contact désagréable qui est de type adhésif et non pas venimeux. Il est dû à la présence de spirocystes dans l'ectoderme des tentacules, où les nématocystes sont peu nombreux. Des effets venimeux se font sentir, en revanche, sur les filaments que certaines espèces émettent hors de leur cavité digestive et qui sont porteurs de batteries redoutables de nématocystes (les aconties). Des piqûres douloureuses ou irritantes suivent le contact avec *Anemonia sulcata* (figure 5.2). Ses toxines agissent sur les canaux sodium des membranes excitables. Certaines espèces tropicales du genre *Actinodendron* ou *Dofleinia*, relativement fréquentes dans l'océan Indien et l'océan Pacifique, ont provoqué des accidents mortels soit par contact avec les tentacules, soit, dans le cas des *Actinodendron*, par contact avec les nombreuses vésicules pédonculées développées sur les tentacules.

1.2. Staurozoa

Les stauroméduses sont de petites méduses sessiles. La fécondation externe conduit à une larve glabre qui se déplace en rampant sur le substrat. Par métamorphose, elle deviendra une méduse adulte fixée. Il s'agit d'une adaptation complète à la vie benthique car il n'y a pas de phase planctonique. Il n'y a pas de stade polype non plus. Les lucernaires *Lucernaria quadricornis*, de couleur rouge vif, se rencontrent notamment sur les côtes de la Manche, jusqu'à environ 300 m de profondeur.

1.3. Scyphozoa

Les Scyphozoa ou scyphozoaires, sont caractérisés par la présence, dans la cavité digestive, de cloisons donnant aux individus une symétrie d'ordre 4. De plus, l'absence de velum sous la cloche de leurs méduses les différencie de celles des hydrozoaires. Ces espèces, exclusivement marines, possèdent ou non, une forme polype, le scyphistome. Celui-ci produit, par strobilation (division transversale), de nombreuses éphyrules qui préfigurent les futures méduses.

Les plus grandes méduses ainsi que les plus fréquentes dans les eaux tempérées appartiennent à l'ordre des Semeostomae. Elles ne provoquent en revanche que des lésions cutanées limitées. Le bord de la cloche porte de courtes languettes entre lesquelles sont situés des organes sensoriels (*rhopalium*) et un ou plusieurs tentacules qui ne doivent pas être confondus avec des expansions périorales, les « bras ». *Cyanea capillata*, présente dans l'Atlantique tempéré et boréal, peut atteindre trois mètres de diamètre et ses huit bouquets de 150 tentacules peuvent s'étendre sur une trentaine de mètres ! Cela lui a valu l'appellation de « crinière de lion » et est en fait le plus grand des animaux invertébrés. Sur nos côtes, sont également représentées des espèces des genres *Aurelia*, *Chrysaora* (« ortie de mer »).

Pelagia noctiluca, littéralement l'« organisme marin qui brille dans la nuit », peut atteindre 12 cm de diamètre (voir hors-texte couleurs, photo 4). Durant certaines années appelées « années à méduses », cette espèce prolifère en Méditerranée occidentale et se concentre en essaims le long du littoral, au gré des vents et des courants. Des dizaines de milliers de baigneurs peuvent être piqués ces années-là. Cependant, si les piqûres sont douloureuses, elles ne sont pas mortelles. Les conséquences sont néfastes sur le tourisme, voire même sur la pêche et l'aquaculture. Une analyse de l'occurrence de ces pullulations sur 200 ans (1785-1985) a mis en évidence une périodicité d'environ 12 années, en synergie avec des températures élevées, des hautes pressions et un manque de précipitations, de mai à août, correspondant à des conditions anticycloniques excessives de la fin du printemps au début de l'été (Goy *et al.*, 1989). La reproduction de *P. noctiluca* (de mai à novembre) serait ainsi favorisée par ces périodes de beau temps. Cependant, les blooms ont commencé à dévier de ce patron à la fin des années 1990 et des blooms persistants se produisent presque chaque année en Méditerranée occidentale (Brotz et Pauly, 2012). Au moins douze espèces d'organismes gélatineux, dix cnidaires et deux cténaires (animaux non venimeux portant de longues rangées de plaques ciliées ressemblant à des peignes), ont envahi la Méditerranée depuis la fin du XIX^e siècle ; la plus ancienne invasion est celle de la cuboméduse *Carybdea marsupialis* dans l'Adriatique, et la plus récente, en 2011, celle de l'hydrozoaire *Aequorea globosa*. Certaines espèces génèrent aussi des blooms, d'autres non, sans que l'on puisse expliquer cette différence (Brotz *et al.*, 2012). Plus généralement, les populations de méduses augmentent dans plusieurs régions du globe, notamment en mer de Chine orientale, mer Noire, mer de Béring et Antarctique. Cette

croissance est très souvent liée aux activités de l'homme, mais les mécanismes impliqués demeurent mal compris (Brotz *et al.*, 2012). Les facteurs déterminants comprennent l'élévation de la température liée au changement global, l'eutrophication, la surpêche, la mariculture et les développements côtiers (Brotz et Pauly, 2012). Les conséquences sont une augmentation de la nourriture disponible, une diminution de la transparence de l'eau et de l'oxygène dissous.

Les jeunes éphyrules de *P. noctiluca* montrent une réduction de leur survie aux températures inférieures à 8 °C (Rottini-Sandrini, 1982). Cependant, l'influence de la température sur les méduses n'est pas uniforme. L'abondance de certaines espèces montre une corrélation négative avec ce paramètre (voir la synthèse de Purcell, 2012). La qualité de l'eau est aussi un facteur essentiel pour le développement des populations de méduses. Ainsi, Shimomura (2009) mentionne que l'Équorée sur laquelle il a isolé les GFP, était très abondante entre les années 1961 et 1988 (850 000 spécimens extraits, avec des prélèvements de 3 000 méduses par jour en été), mais que les stocks se sont effondrés drastiquement après 1990, sans que la cause en ait été identifiée. Ainsi, il n'aurait pas pu faire cette précieuse découverte de la bioluminescence s'il avait conduit ses travaux vingt ans plus tard ! (*ibid.*)

Le polype de *Aurelia aurita* peut fabriquer des podocystes par multiplication asexuée. Ces amas cellulaires, couverts par une cuticule chitino-protéique complexe tannée par des substances phénoliques, sont riches en hydrates de carbone, protéines et lipides. Ils constituent des réserves que le polype utilise en cas de disette. L'augmentation ou la diminution saisonnière de la température induit respectivement un enkystement ou un « exkystement » chez *Cyanea* (Brewer et Feingold, 1991), et l'augmentation de la température accélère le taux de production des podocystes (Thein *et al.*, 2012). Ces réserves, chez le polype, permettraient à la phase méduse de proliférer dans les eaux anthropisées et seraient ainsi responsables des blooms de *A. aurita* extrêmement perturbateurs pour l'environnement (*ibid.*)

Chez l'ordre des Rhizostomae, les tentacules de la périphérie de la cloche sont totalement régressés, mais les bras oraux sont fusionnés en un battant de cloche riche en cellules urticantes. *Rhizostoma pulmo* est l'une des quatre grandes méduses, avec les *Aurelia*, *Chrysaora* et *Cyanea* de l'ordre précédent, que l'on trouve fréquemment échouées sur les côtes françaises.

Le lac aux méduses, en anglais « Jellyfish Lake », à l'île Eil Malk dans l'archipel des îles Palau, est internationalement réputé pour ses denses populations de méduses, dépassant 1 000 individus par m³, totalement inoffensives pour le baigneur. Principalement deux espèces *Mastigias* sp. et *Aurelia aurita* y cohabitaient. En 1996, le nombre de *Mastigias* était estimé à 1,6 million. Elles montraient alors un exemple insolite de migrations verticales, où les animaux restaient dans les eaux de surface de jour, pour fournir aux zooxanthelles symbiotiques la lumière nécessaire à leur photosynthèse, puis migraient individuellement en profondeur la nuit, en excursions verticales répétées vers la chémocline

permanente de ce lac marin, vraisemblablement, cette fois, pour baigner leurs zooxanthelles dans les nutriments. De plus, la totalité de la population de *Mastigias* faisait des migrations horizontales tous les matins, les méduses s'arrêtant de nager vers l'Est quand elles atteignaient la ligne d'ombre dessinée par la mangrove à l'extrémité du lac. Les fortes températures de La Niña de 1998 ont décimé la population de *Mastigias* laissant le lac à l'espèce *Aurelia aurita*. Celle-ci a alors cessé tout mouvement migratoire et reste en surface jour et nuit (Hamner *et al.*, 1982 ; Graham *et al.*, 2001). Le ballet des *Mastigias* reste un spectacle inoubliable pour qui a eu la chance de l'observer.

En plus des substances neurotoxiques et hémolytiques, le venin de nombreuses espèces de ces méduses contient des enzymes.

1.4. Cubozoa

Longtemps placés dans la classe des Scyphozoa pour leur symétrie tétra-radiaire, les Cubozoa ont été élevés au rang de classe car la morphologie respective de leurs polypes est différente et les cuboméduses se forment par métamorphose directe des polypes (Werner, 1973).

Comme leur nom l'indique, les cuboméduses ont plus ou moins la forme d'un cube, de quelques millimètres à quelques dizaines de centimètres de côté. Des quatre angles de la cloche part un tentacule ou un groupe de tentacules, dont la base est épaissie, le *pedalium* (figure 5.4). Chez les Carybdeidae, part un tentacule par *pedalium* (*Carukia barnesi* surnommée « Irukandji », *Carybdea rastonii* ou « jimble » et *Tamoya* sp. ou « Morbakka »). Chez les Chirodromidae, partent plusieurs tentacules par *pedalium* (*Chironex fleckeri*, *Chiropsalmus* spp.). Les tentacules portent de nombreuses batteries de nématocytes.

Ce sont les méduses les plus dangereuses pour l'homme. *Chironex fleckeri*, dont l'étymologie du nom de genre se traduit par « la main qui tue » (figure 5.4), porte généralement 60 tentacules (15 à chaque coin de la cloche). Loin de se laisser porter par les courants, les cuboméduses sont nectoniques et capables de remonter de forts courants. Quand la méduse nage, ses tentacules sont contractés et mesurent environ 15 cm de long sur 5 mm de diamètre. De jour, quand elle chasse, les tentacules s'affinent et s'étirent jusqu'à trois mètres de long. Chaque tentacule peut porter 3 millions de cellules urticantes par centimètre de tentacule.

Différentes espèces de *Carybdea* méditerranéennes et indo-pacifiques, ainsi que *Carukia barnesi* sur les rivages d'Australie, sont connues pour provoquer une contraction des muscles pileux donnant un aspect de « chair de poule » à la région de peau touchée par les tentacules de la méduse. C'est le syndrome d'Irukandji. Deux espèces, dénommées « guêpes de mer », sont fréquemment responsables de décès sur les côtes d'Australie et des Philippines. Il s'agit de *C. fleckeri*, qui peut dépasser une trentaine de centimètres de diamètre et de *Chiropsalmus*

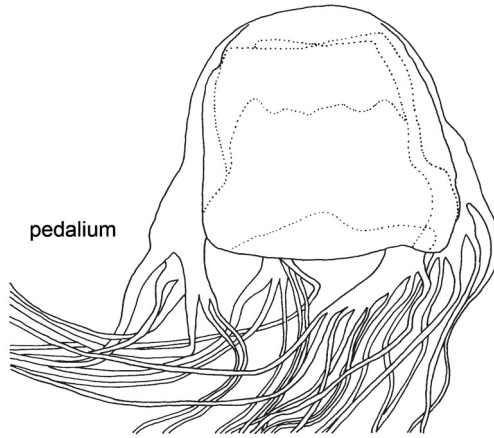


Figure 5.4. Cuboméduse *Chironex fleckeri*, potentiellement mortelle pour l'homme (d'après Doumenc et Guillaume, 1995). Les tentacules coupés sur ce schéma peuvent mesurer jusqu'à 3 mètres de long.

quadrigatus qui n'excéderait pas six centimètres. Dans la majorité des cas, le contact avec ces méduses se traduit par une réaction érythémateuse et une nécrose dermique locale dont la cicatrice s'estompe en quelques mois. Mais parfois, le baigneur peut présenter un œdème généralisé et le décès peut survenir en quelques minutes. Quatre types de nématocystes ont été isolés des tentacules de *C. fleckeri* mais seuls les microbasiques-mastigophores renferment le venin le plus actif. Celui-ci contient des substances neurotoxiques et hémolytiques, mais peu d'enzymes. Un sérum antivenimeux actif contre les « guêpes de mer » a été mis au point depuis bientôt vingt ans.

1.5. Hydrozoa

Cette classe de Cnidaires est caractérisée par une cavité digestive démunie de cloisons et de structures particulières contenant des amas de cnidocytes. Les hydrozoaires peuvent présenter une forme polype et une forme méduse, laquelle correspond, dans ce cas, à la phase sexuée. Néanmoins, chez de nombreuses espèces il n'existe qu'une seule forme. Leurs méduses, qualifiées de craspédotes, sont caractérisées par la présence d'un voile (*velum*) qui rétrécit l'orifice de la cloche, ce qui permet de les distinguer de celles des scyphozoaires.

Les plumes de mer des récifs coralliens sont connues et redoutées par les plongeurs sous-marins car elles sont très urticantes (*Aglaophenia cupressina* et *Lytocarpus nuttingi* de la famille des Plumularidae). Certaines plumes dépassent un mètre de hauteur, comme notamment aux îles Glorieuses (nord-est du canal de Mozambique).

Les mollusques nudibranches éolidiens, tel *Facelina coronata*, sont capables de brouter hydriques et anémones de mer urticants. Leur tube digestif est

ramifié dans les nombreuses papilles qui couvrent leur dos. Au sommet de chaque papille, se trouve un petit sac dans les cellules duquel sont stockés les nématocystes non dévaginés ainsi récupérés (appelés alors *kleptocnidae*). Non seulement les capsules sont neutralisées et n'ont pas d'effet dissuasif contre le mollusque, mais en plus, ce nudibranche les stocke et s'en ressert lui-même contre ses prédateurs (Bouchet *et al.*, 1978). De la même façon, des nudibranches des genres *Glaucus* et *Glaucilla* se nourrissent de physalies et stockent leurs nématocystes (Thompson et Bennet, 1969). Ce mécanisme constitue de rares cas d'autogreffe chez un animal.

Bien que la toxicité de polypes et de méduses d'Hydrozoa soit connue dans la nature, leurs venins ont fait l'objet de peu d'études médicales et biochimiques. Ces investigations ont concerné essentiellement les Hydrozoa de la famille des Milleporidae (ou coraux de feu) et de l'ordre des Siphonophora (dont font partie les physalies).

1.5.1. *Milleporidae* ou coraux de feu

Les millépores sont des polypes coloniaux sécrétant un squelette calcaire massif qui les fait parfois confondre avec les coraux madréporaires, avec lesquels ils contribuent à la formation des récifs dans les eaux tropicales. Les polypes sont différenciés selon leur fonction au sein de la colonie. Les gastrozoïdes (polypes nourriciers), pourvus d'une bouche entourée de tentacules, émergent d'orifices de gros diamètre dans le squelette et les dactylozoïdes (polypes prédateurs et défenseurs), ornés de tentacules sur leur longueur, d'orifices plus petits et plus nombreux, souvent organisés en systèmes circulaires autour des précédents. Sur les polypes spécialisés dans la reproduction, bourgeonnent de petites méduses (médusoïdes de 0,4 à 0,6 mm de diamètre selon l'espèce), porteuses de gamètes mâles ou femelles, mais dépourvues de tentacules ou d'organes (Bourmaud *et al.*, 2012). Les polypes sont connectés par des canaux sous la surface du squelette. Les millépores sont aussi dénommés coraux de feu. Leur toxicité peut être sévère ; elle est due aux formes polypes. Des espèces de l'Atlantique (*Millepora alcicornis*) et de la province Indo-Pacifique (*Millepora platyphylla*, *M. tenera*) dont le contact est extrêmement irritant, ont été l'objet d'études toxicologiques qui ont permis l'extraction de composés neurotoxiques et hémolytiques.

1.5.2. *Siphonophora*

Les siphonophores sont des colonies d'hydrozoaires flottantes qui ne doivent pas être confondues avec les formes méduses des autres Cnidaires. Les physalies sont présentes dans tous les océans, mais les deux espèces les mieux représentées sont *Physalia physalis* (figure 5.1) dans l'Atlantique tropical et tempéré et *P. ultriculus* dans l'Indo-Pacifique tropical. Les physalies sont constituées d'un individu transformé en flotteur (ou pneumatophore) dont la crête assure

la fonction d'une voile (d'où le nom de « Galère portugaise »). Sous ce flotteur qui peut mesurer quelques dizaines de centimètres, bourgeonnent de très nombreux polypes polymorphes : les gastrozoïdes spécialisés dans la digestion des proies capturées par les tentacules des dactylozoïdes, les gonodendrons assurant la fonction de reproduction. Les plus gros polypes, les dactylozoïdes, portent un long tentacule pêcheur muni de batteries de cellules urticantes (nématocystes isorhizes). Ces tentacules très contractiles peuvent s'étendre sur plusieurs mètres dans la traînée de la physalie. Le contact des physalies est connu pour provoquer des lésions cutanées. Le venin contient des substances neurotoxiques, hémolytiques et différentes enzymes. Les décès imputés à des physalies sont extrêmement rares, il y a souvent confusion avec des cuboméduses présentes dans les mêmes eaux. Toutefois, deux cas d'envenimation fatale ont été rapportés de façon fiable, avec, à chaque fois, une chute dans le coma en moins de cinq minutes.

2. ■ Cnidocystes et venins

L'une des clés de la diversité (11 000 espèces actuelles) et de la longévité de l'embranchement des Cnidaires (600 millions d'années sur la terre) est indubitablement l'invention du cnidocyste. Contrastant avec une organisation simple de leur corps qui les place à la base de l'arbre phylogénétique des eumétazoaires, les Cnidaires possèdent une structure spécialisée très évoluée, présentant une efficacité remarquable. Ainsi, la décharge du cnidocyste est l'un des mécanismes les plus rapides du règne animal. Avec une cinétique de 700 nanosecondes, il se crée une accélération pouvant atteindre 5 410 000 g (Nüchter *et al.*, 2006).

L'appareil venimeux des Cnidaires consiste en une cellule sécrétrice et sensorielle, le nématocyte. Cette cellule renferme une capsule (nématocyste) contenant du liquide toxique, dont la paroi supérieure se prolonge par un tube invaginé à son intérieur et enroulé en hélice. Ce tube joue le rôle de dard dévaginable ; sous l'effet d'un stimulus, il jaillit comme un ressort et laisse écouler à son extrémité le venin sous pression dans la capsule (figure 5.5). Le nématocyste est une véritable machine de guerre, équipée d'épines pour percer puis s'ancrer dans sa proie (figure 5.6). La taille des nématocystes est variable mais ne dépasse que très rarement la centaine de microns.

La paroi de la capsule du nématocyste est constituée de petites protéines semblables au collagène (12-16 Gly-X-Y) liées par des di-sulfites, appelées minicollagènes (Nüchter *et al.*, 2006 ; figure 5.7). Chez l'hydre, le minicollagène-1 consiste en une triple hélice centrale de collagène de 12 nm de longueur, flanquée aux deux extrémités par une bande de polyproline et un domaine riche en cystéine. La paroi de la capsule est aussi constituée d'une glycoprotéine 90-kDa, la NOWA (Nematocyst outer wall antigen) (Özbek *et al.*, 2004). De plus,

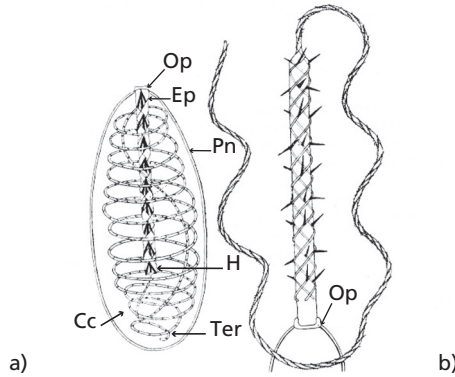


Figure 5.5. Schéma du nématocyste. (a) Avant décharge, (b) après décharge. Cc : contenu capsulaire, Ep : épines, H : hampe, Op : opercule, pn : paroi du nématocyste, Ter : tube terminal (d'après Weill, 1934).

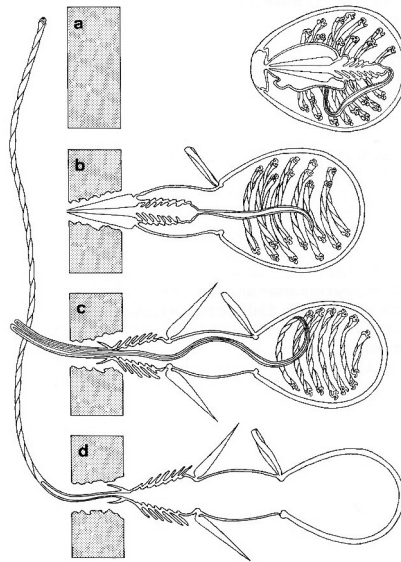


Figure 5.6. Dessin schématique de quatre stades de la décharge d'un sténotèle chez l'hydre, perforant une cuticule et évaginant son tubule dans la proie par cette ouverture (Tardent et Holstein, 1982).

la cnidoine, qui comprend un domaine élastique riche en glycine et en glutamine, assure l'élasticité de la paroi pour résister aux pressions osmotiques extrêmes (Balasubramanian *et al.*, 2012).

La capsule est elle-même remplie par une matrice de polymères γ -glutamate chargés et de cations qui génèrent une pression interne élevée, laquelle commande la décharge (Nüchter *et al.*, 2006). Le protéome du nématocyste est

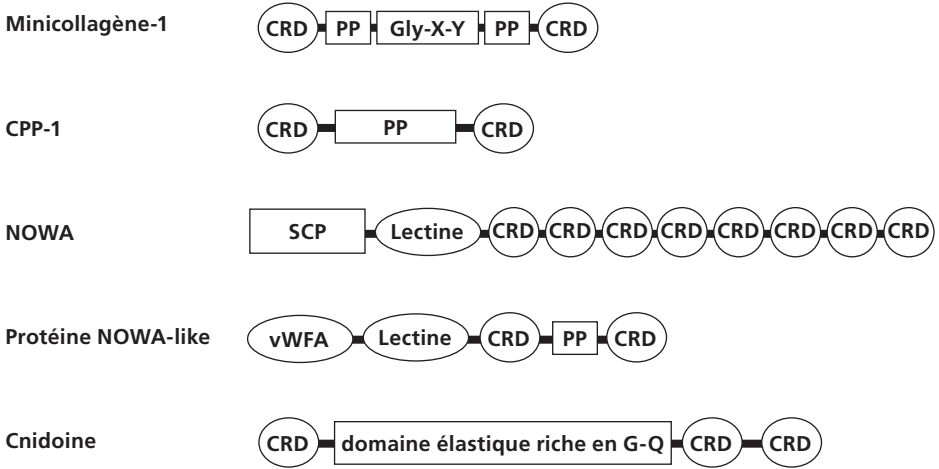


Figure 5.7. Organisation du domaine des protéines des nématocystes de type matrice extra-cellulaire. CPP : protéine riche en proline des Cnidaires, PP : domaine polyproline, SCP : domaine extracellulaire « sperm coat protein-like », vWFA : domaine von Willebrand facteur A, GLY-X-Y : triple hélice du collagène, CRD : domaines cystéine-riches (d'après Balasubramanian *et al.*, 2012).

extrêmement complexe et comprend des protéines structurales nouvelles (Bornberg-Bauer *et al.*, 2012). Les données de protéomique révèlent une origine eucaryotique du nématocyste et écartent ainsi l'hypothèse de l'intégration stable par la cellule d'un endosymbionte, comme dans le cas de la mitochondrie ou des chloroplastes. L'évolution des nématocystes serait fortement couplée à l'invention de protéines structurales ressemblant à la matrice extracellulaire à partir de vésicules exocytiques d'eucaryotes précoces spécialisées dans la sécrétion de venin (Balasubramanian *et al.*, 2012).

La formation du cnidocyste prend place dans le cytoplasme du cnidocyte (figure 5.8). La vésicule cnidocystique croît par addition de vésicules remplies de protéines à partir de l'appareil de Golgi. La formation du tubule est initiée par tubulation de la membrane à l'apex de la vésicule cnidocystique. À la fin, le tubule est invaginé dans la matrice capsulaire puis la capsule est fermée par

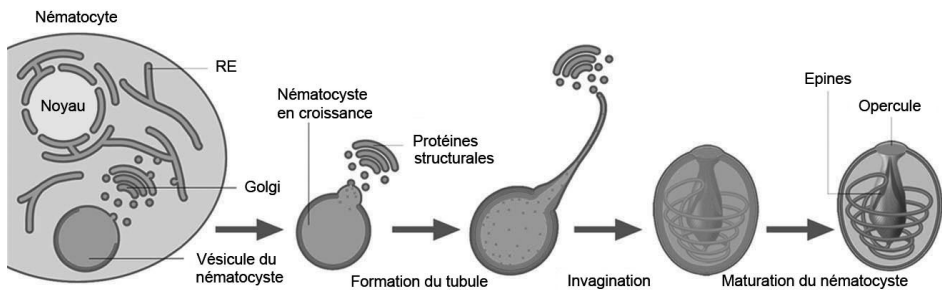


Figure 5.8. Morphogénèse du nématocyste (d'après Beckmann et Özбек, 2012).