

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

جامعة 8 ماي 1945

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Science de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie appliquée

Département: Biologie

Thème: Effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire

Présenté par :

- BOURARA Loubna

- NASRI Adala

Devant le jury composé de:

- Présidente : Pr. BENDJEDDOU D
- Examinatrice : Dr. SANSRI S
- Encadreur : Dr. MAIRIF S

Université de Guelma

Université de Guelma

Université de Guelma

Septembre 2020

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur Dr. Mairif S d'avoir accepté avec toute modestie de nous encadrer et nous avoir accordé sa confiance. Nous lui remercions également pour tout le savoir qu'elle nous a transmis durant notre cursus universitaire.

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à la présidente ainsi que tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre modeste travail.

Nos vifs remerciements à tous nos professeurs, aux doctorants, techniciens de laboratoires, camarades de classe et personnels du département de Biologie pour leurs contributions à notre réussite.

Notre reconnaissance s'adresse aussi à nos familles et nos amis pour leur encouragement et support inconditionné

Table des matières
Liste des abréviations**Liste des figures****Liste des tableaux**

Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur le système immunitaire	
1. Organisation générale du système immunitaire	3
2. La réponse immunitaire	5
2.1. L'immunité innée	5
2.2. L'immunité adaptative	6
3. Les forces mécaniques et le système immunitaire	7
3.1. L'impact des forces mécaniques sur la migration leucocytaire	8
4. Le rôle du système immunitaire au-delà de la défense	10
4.1. La reproduction	10
4.2. L'homéostasie, régénération et réparation tissulaire	11
4.3. Le développement	13
4.3.1. Le développement du tissu osseux	13
4.3.2. Le développement du tissu nerveux	13
4.4. L'angiogenèse	14
Chapitre II. Généralités sur le venin d'abeilles	
1. Les abeilles	15
2. Venin d'abeilles (apitoxine)	15
2.1. Définition	15
2.2. Méthodes de récolte	16
2.2.1. Par piqûres directes	16
2.2.2. Par méthodes indirectes	17
2.3. Composants du venin	18
2.3.1. Composants majeurs	18
2.3.2. Autres composants	20
L'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire	
1. L'apithérapie	24
2. L'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire	24
2.1. Effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire dans l'inflammation	25
2.1.1. La polyarthrite rhumatoïde	25
2.1.2. Les maladies dermatologiques inflammatoires	27

2.1.3. Dans le cas du SARS-CoV-2	27
3. Effets thérapeutiques du venin d'abeilles sur les maladies cancéreuses	29
3.1. Induction de l'apoptose	30
3.2. Inhibition de la métastase et l'invasion cancéreuse	31
3.3. Inhibition de l'angiogenèse et l'arrêt du cycle cellulaire	31
4. Effets thérapeutiques du venin d'abeilles sur les maladies neuro-dégénératives	32
4.1. La maladie d'Alzheimer	33
4.2. La maladie de Parkinson	34
5. Les futures approches de vaccination par le venin d'abeilles	35
Conclusion	36
Références bibliographiques	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Liste des abréviations

Aβ	Amyloïde β
AA	Acides aminés
ACE2	Facteur angiotensin-convertant enzyme 2
Ach	Acétylcholine
ADP	Adénosine diphosphate
AIFs	Apoptosis inducing factors
AKT	Serine/threonine kinas
AP-1	Activator protein-1
APAF	Apoptotic peptidase activating factor
APP	Précurseur du peptide amyloïde
ATP	Adénosine triphosphate
Bax	Bcl-2 associated X protein
Bcl-2	B- cell lymphoma 2
CaM	Calmoduline
CAM	Complexe d'attaque membranaire
CCL4	Chemokine C-C motif ligand 4
CLRs	C-type lectin receptors
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COX	Cyclo-oxygénase
CPA	Cellules présentatrices d'antigène
CSF	Colony stimulating factor
Cyt c	Cytochrome c
DA	Dopamine

DAMPs	Danger-associated molecular patterns
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
DR	Death receptors
ERK	Signal-regulated kinases
FAk	focal adhésion kinase
FGF	Fibroblast growth factor
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IκB	Inhibiteur du NF κ B (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in inhibitor B cells)
ICAMs	Intra cellular adhesion molecule
IGF	Insuline like growth factor
IL	Interleukine
INFγ	Interféron- γ
IRF	interferon response factor
JAK	Janus kinase transducers
JnK	C- Jun- N terminal kinase
LB	Lymphocytes B
LH	Luteinizing hormone
LOX	Lipo-oxygénase
LPS	Lipopolysaccharides
LT	Lymphocytes T
LTP	Long-term potentiation
M1	Macrophage pro-inflammatoire

M2	Phenotype du macrophage anti inflammatoire
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPK	Mitogen- activated protein kinase
MCD	Mast cell degranulating peptide
MCP-1	Monocyte chemo-attractant protein 1
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MEC	Matrice extracellulaire
Mip1a	Chimiokine macrophage inflammatory protein 1a
MMPs	Métalloprotéinases
MO	Moelle osseuse
MP	Maladie de Parkinson
NK	Cellules tueuses naturelles (natural killer)
NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NLRs	NOD-like receptors
Nlrp1, 3	NLR family pyrin domain containing 1,3
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PDGF	Platelets derived growth factor
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PGE	Prostaglandine
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase,
PLA2	Phospholipase A2
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PRRs	Pattern recognition receptors
PS	Plaques séniles

PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RANK	Receptor activator of nuclear factor κ B ligand
RAS	Rat sarcoma
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SI	Système immunitaire
SK	Canaux potassiques dépendants du calcium
SNC	Système nerveux central
SRF	Synoviocytes rhumatismaux de type fibroblaste
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins
TGFβ1	Transforming growth factor β 1
Th	Cellules effectrices auxiliaires (T helper cell)
TLRs	Toll-like receptors
TNFα	Tumornecrosis factor- α
Treg	cellules T régulatrices
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde	5
2	Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative	7
3	La contractilité du cytosquelette acto-myosine II	9
4	Différentes étapes de la migration cellulaire	10
5	Le rôle du système immunitaire dans l'homéostasie et la régénération des tissus	12
6	<i>Apis mellifera</i>	15
7	Structure de l'appareil de distribution du venin chez l'abeille domestique	16
8	Collecteur électronique du venin d'abeilles	18
9	Venin d'abeilles après collection du venin et séchage	18
10	Composition moyenne de la matière sèche du venin	23
11	Le mécanisme d'action du venin d'abeilles (PLA2) dans la différenciation des cellules Treg Foxp3+	25
12	Effet du venin d'abeilles (la mélittine) dans PR	26
13	Effet du SARS-Cov-2 sur le système immunitaire	29
14	Rôle thérapeutique de la mélittine (composant majeur du venin d'abeilles) dans les maladies cancéreuses	32
15	Une illustration montrant la formation des PS et la DNF	33
16	Schéma représentant les mécanismes d'action de l'apitoxine dans la MP	35

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Les fonctions des leucocytes au sein des ovaires	11
2	Tableau montrant les différents composants du venin d'abeilles	21

Introduction

Introduction

De tout temps, l'homme a cru à la médecine alternative, il a utilisé de nombreux produits naturels comme d'importantes sources de remèdes et d'agents thérapeutiques. Cette dernière vise à trouver des médicaments sans effets secondaires néfastes.

Depuis l'ancien temps, l'homme exploitait les précieux produits apicoles élaborés par l'abeille dont le venin d'abeilles, également connu sous le nom de l'apitoxine faisait partie de leur usage à des fins médicales. La thérapie au venin d'abeilles applique le venin pour traiter de nombreuses maladies, elle remonte à l'antiquité plus de 6000 ans dans la médecine Egyptienne, Grecque et chinoise (Hellner *et al.*, 2008). Le premier travail scientifique à propos de l'apitoxine a été publié au début du 19^e siècle après une amélioration observée par le physicien Autriche Philip Terc sur ses patients rhumatismaux (Bellik, 2015).

Il a été démontré que l'apitoxine est un mélange de divers peptides, des amines ainsi que d'autres enzymes qui possèdent de multiples propriétés pharmacologiques actives. Ces derniers confèrent au venin des effets anti-inflammatoires, antiviraux, antibactériens (Kim *et al.*, 2019). Durant les dernières décennies, les recherches ont révélé que l'apitoxine réduit le développement des tumeurs, les troubles neuronales, outre qu'il stimule et module le fonctionnement des cellules du système immunitaire. C'est pour cette raison que les scientifiques se focalisent sur la compréhension des mécanismes d'action de chacun de ces composants pour les utiliser en faveur de la médecine alternative et préventive aussi (Hwang *et al.*, 2015).

Notre mémoire vise à résumer les preuves à ce jour élucidant les propriétés biologiques les plus saillantes du venin d'abeilles en raison de comprendre son mécanisme d'action. En effet, malgré les nombreuses études menées à propos de ce sujet, il existe encore de grosses lacunes concernant le mode d'action stimulant et modulateur de ce dernier sur les cellules de l'organisme notamment les cellules immunitaires, et dans cet ordre d'idées, plusieurs études sont en train de se réaliser pour atteindre cet objectif, en espérant de pouvoir utiliser un jour cet arsenal naturel pour lutter contre les maladies qui imposaient toujours un défi face à l'humanité.

Pour cet effet, notre manuscrit est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre comportera des généralités sur le système immunitaire et ses composants, ainsi que la contribution de ce dernier dans des fonctions biologiques autres que la défense et la protection.

Le deuxième chapitre décrira le venin d'abeilles, les méthodes de sa récolte et sa composition biochimique.

Dans le troisième chapitre nous allons expliquer l'apithérapie et l'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire et son utilisation dans la thérapie de nombreuses maladies.

Enfin, notre mémoire sera clôturée par une conclusion générale et perspective suivie par les références bibliographiques.

Chapitre I

Généralités sur le système immunitaire

1. Organisation générale du système immunitaire

L'être humain se côtoie avec diverses espèces dans le même environnement, dont les micro-organismes constituent une gigantesque communauté incluant des agents pathogènes opportunistes et d'autres qui sont commensales hébergés et tolérés par l'homme vu leurs bénéfices attribués, tandis que, les agents infectieux tentent sans cesse à l'envahir et lui causer des dommages (Chaplin, 2010). A ce moment, le système immunitaire (SI) s'est mis en place afin de préserver l'hôte. Des observations précoces au cours des maladies infectieuses conduisaient à mettre l'accent sur la capacité de ce système à distinguer entre le soi et le non soi et à se défendre contre les multiples agressions (Bailey, 2012).

Le système immunitaire est un complexe de substances solubles, de cellules et des organes qui interagissent ensemble pour assurer une protection étroite face aux germes pathogènes ou même des cellules du soi qui ont subi des anomalies[1]. Il est basé sur 3 propriétés principales qui lui confèrent un grand pouvoir de maintenir l'intégrité de l'organisme:

- La surveillance: se base sur la discrimination et l'élimination des substances et des cellules du soi modifiées.
- La régulation: permettant la préservation de l'homéostasie en aboutissant à une réponse immunitaire adaptée et adéquate.
- La défense: consiste à reconnaître et à détruire les agents infectieux (Janeway *et al.*, 2003).

La protection de l'organisme humain contre les agressions s'initie par un système de défense naturelle qui se constitue de barrière physique telle que la peau, d'une barrière mécanique telle que les cils et le péristaltisme intestinal et une barrière chimique au niveau des muqueuses où on rencontre des substances bactéricides. En outre, la flore commensale qui séjourne de nombreux endroits de l'organisme joue un rôle crucial contre l'invasion par les pathogènes par compétition (Mathieu *et al.*, 2009). Bien que, le SI semble moins substantiel qu'un organe noble, il produit un énorme nombre de cellules constituant un arsenal d'arme très puissant afin d'assurer une réponse immunitaire si efficace (Nicholson, 2016). Cette réponse est médiée par les leucocytes qui dérivent d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente de la moelle osseuse (MO), donnant un premier progéniteur, myéloïde : un précurseur des neutrophiles, éosinophiles, et basophiles, communément nommés les

polynucléaires granulocytes, des monocytes/macrophages, des mastocytes et des cellules dendritiques, qui forment les acteurs de la réponse innée non spécifique (figure 1) (Parham, 2003).

- Les granulocytes circulent dans la circulation sanguine en attendant leur recrutement au niveau des foyers infectieux. Les neutrophiles en tant que cellules phagocytaires activent des mécanismes de bactéricidie par leur dégranulation. Les éosinophiles s'attaquent aux parasites de l'organisme qui sont recouverts par des anticorps et contribuent dans les réactions allergiques, alors que, la fonction des basophiles restent moins claires, elles semblent probablement complémentaires à celles des éosinophiles et des mastocytes.
- Les mastocytes résident près des petits vaisseaux sanguins, une fois ils s'activent en présence de pathogènes, se dégranulent en libérant des médiateurs chimiques comme, l'histamine, la sérotonine ou l'héparine. Par conséquence, ils sont indispensables dans la réaction allergique.
- Les monocytes circulent dans le sang, et quand ils atteignent les tissus, ils subissent une différenciation et deviennent des macrophages dotés des vésicules contenant des enzymes lysosomales qui détruisent l'agent infectieux suite à une phagocytose, tout en gardant des fractions antigéniques qu'ils présentent ensuite aux cellules B et T via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- Les cellules dendritiques font partie des cellules immunitaires engageant les réponses immunitaires qui ont la particularité de présenter l'antigène aux lymphocytes T naïfs (Segura et Amegorena, 2014; Janeway *et al.*, 2003).

Un progéniteur lymphoïde qui est un précurseur des deux grandes populations des cellules lymphocytaires (figure 1) qui aient naissance et deviennent matures dans les organes lymphoïdes centraux (MO et Thymus): les lymphocytes B (LB) naissent et deviennent matures et naïfs dans la MO puis gagnent la circulation sanguine vers les organes lymphoïdes périphériques : ganglions lymphatiques qui drainent les antigènes provenant des foyers infectieux, la rate qui capte les antigènes du sang et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses qui réagissent contre les antigènes des épithéliums. Les lymphocytes T(LT) s'ébauchent dans la MO ensuite ils sont transférés au Thymus afin de se développer et subir des sélections clonales avant de s'orienter vers les organes périphériques (Scully *et al.*, 2017 ; Janeway *et al.*, 2003).

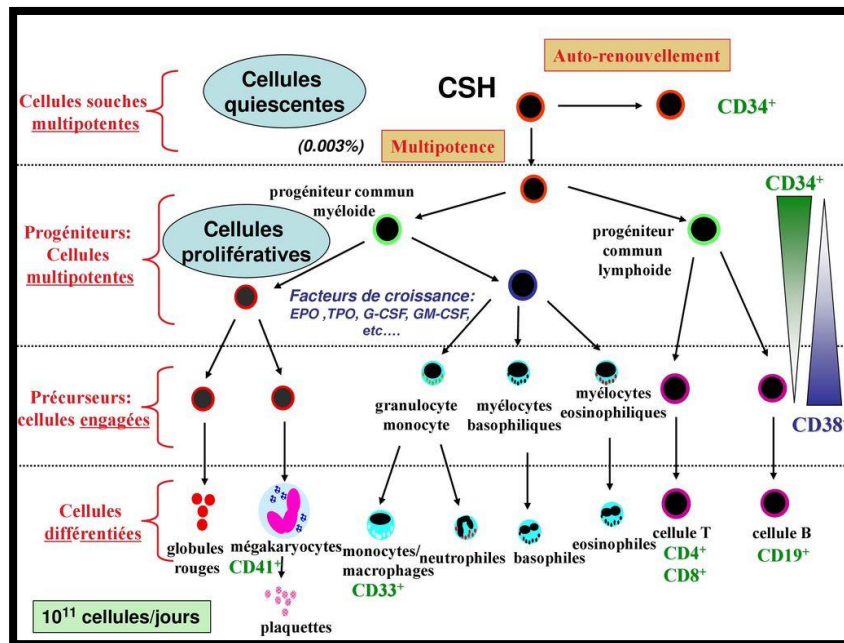


Figure 1: Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde [2].

2. La réponse immunitaire

2.1. L'immunité innée

Lorsque l'agent infectieux dépasse les barrières de défense naturelle, il s'affronte aux cellules de l'immunité innée résidentes dans tous les tissus de l'organisme notamment les macrophages et les cellules dendritiques (figure 2) (Janeway *et al.*, 2003). Ces cellules possèdent des récepteurs codés par la ligne germinale d'une large spécificité dits : pattern recognition receptors (PRRs) qui reconnaissent une grande variété de motifs exprimés à la surface des membranes microbiennes nommés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) tels que : lipopolysaccharides (LPS), le mannane.... Etc. ainsi que d'autres motifs exprimés sur les cellules non-immunitaires endommagées (danger-associated molecular patterns DAMPs). La famille des PRRs inclue : Toll-like receptors (TLRs), C-type lectin receptors (CLRs), et NOD-like receptors (NLRs) (Czerkies et Kwiatkowska, 2014 ; Takeuchi et Akira, 2010).

Suite à la reconnaissance, les macrophages et les cellules dendritiques phagocytent et digèrent le pathogène induisant une cascade d'activation qui aboutit à la fin à la libération des médiateurs pro-inflammatoires et des chimiokines comme: interleukine-1(IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, tumor necrosis factor- α (TNF α). Ils ont pour vocation de perméabiliser les vaisseaux

sanguins pour recruter des neutrophiles et des monocytes afin de contenir l'infection et d'éliminer la propagation du pathogène par le phénomène du chimiotactisme. Ce phénomène s'appelle l'inflammation aiguë traduite par le gonflement, la rougeur et l'augmentation de la fièvre de l'organisme (Chen *et al.*, 2018).

En dehors de la phagocytose, il y'a d'autres mécanismes qui servent à éradiquer le pathogène, d'une part la lyse par les cellules tueuses naturelles (NK), de l'autre part l'activation d'un système de protéines plasmatiques communément appelé système du complément, par la voie de lectine et voie alterne, conduisant à la destruction du germe par la formation du complexe d'attaque membranaire(CAM). Cette immunité innée est précoce, permanente et non spécifique (Elliott *et al.*, 2014 ; Male *et al.*, 2007).

2.2. L'immunité adaptative

Certaines cellules dendritiques après la phagocytose quittent le foyer infectieux vers les ganglions lymphatiques auprès de ce site par les lymphatiques afférents, où elles présentent les fractions antigéniques du pathogène via les molécules CMH aux LB et LT naïfs qui circulent continuellement du sang vers les organes lymphoïdes périphériques (figure 2). Une fois les cellules exprimant des récepteurs spécifiques à cet antigène interagissent avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA), elles seront stationnées au sein des organes lymphoïdes où elles se différencient en cellules effectrices et se prolifèrent (Marshall *et al.*, 2018 ; Male *et al.*, 2007).

Les LTCD4⁺ activés se différencient en cellules mémoires et cellules effectrices auxiliaires (Th) Th1 et Th2 selon l'abondance de certaines cytokines dans le milieu. Les Th1 amplifient l'immunité cellulaire en stimulant d'une part la phagocytose et d'autre part induisent la différenciation des LTCD8⁺ en cellules T cytotoxiques responsables de la réponse anti pathogènes intracellulaires en sécrétant l'interféron- γ (INF γ) et IL-2. Sous l'effet d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 la Th2 déclenche l'immunité humorale par l'activation des LB qui ont reconnu le même peptide antigénique pour se différencier en plasmocytes sécrétoires d'anticorps spécifiques. Cette réponse est plus spécifique et étroite et génère une mémoire immunologique qui se met en place rapidement lors d'une réinfection par le même agent pathogène (Chaplin, 2010).

Ensuite les cellules effectrices et les anticorps produits quittent les organes lymphoïdes vers le site infectieux où, par leurs action coopérées servent à détruire les cellules infectées et

éliminer les pathogènes neutralisés par les immunoglobulines en activant le système du complément et par la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (Mathieu *et al.*, 2009).

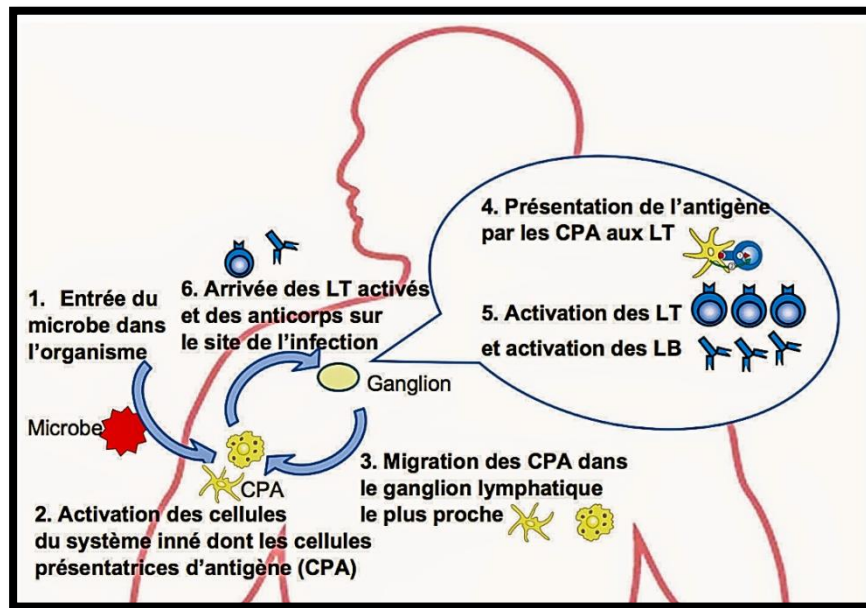


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative (Mathieu *et al.*, 2009).

3. Les forces mécaniques et le système immunitaire

Il a été connu que lors de l'inflammation les cellules immunitaires se dirigent vers le site où le pathogène se multiplie, en répondant à un réseau de ligands notamment les chimiokines qui induisent des signaux à l'intérieur de ces cellules pour assurer leur migration et leur activation. Ces phénomènes ont été traités uniquement d'un point de vue chimique jusqu'à cette dernière décennie où les chercheurs ont commencé à surligner l'effet des forces mécaniques qui jouent un rôle crucial dans, non seulement la migration cellulaire mais aussi l'activation des réponses effectrices ultérieures (Huse, 2017). Cette omission est pertinente car la vie de la cellule immunitaire est hautement physique, se caractérise par la modification morphologique, le mouvement rapide à travers des espaces interstitiels étroits, l'adhésion sous flux de cisaillement et la formation des interfaces avec d'autres cellules (Iskratch *et al.*, 2014).

La cellule vit dans un environnement constitué de 2 compartiments : cellulaire qui est l'épithélium, et un compartiment chimique incluant les protéines immobiles qui forment la matrice extracellulaire (MEC) telles que : la fibronectine et le collagène, ainsi que des substances diffusives telles que : les cytokines et les facteurs de croissance. La relation entre

la MEC et la cellule est bidirectionnelle puisque la MEC est considérée comme une structure dynamique qui régule le comportement de la cellule en lui fournissant des signaux mécaniques, la cellule est capable de transformer ces signaux intégrés en signaux biochimiques qui remodelent la MEC, c'est la mécano-transduction (Saleh, 2017; De Mets, 2015).

Cette interconnexion se fait par le biais du cytosquelette qui est un réseau de protéines intracellulaires répartis en 3 classes : les filaments d'actine, les filaments intermédiaires et les microtubules. Les recherches ont indiqué que le cytosquelette d'actine est le responsable de la mécano-transduction chez les cellules notamment les leucocytes. Ce dernier, transmet l'énergie issue de la myosine à la cellule et lui permet d'exercer une force mécanique sur la MEC (Blanchoin *et al.*, 2014).

3.1. L'impact des forces mécaniques sur la migration leucocytaire

La migration des leucocytes nécessite l'intervention de l'état contractile du cytosquelette d'actine qui s'associe avec le domaine cytoplasmique des intégrines via une protéine adaptatrice comme la Taline et la vinculine, et les adhérences entre les cellules leucocytaires et la MEC (Régent, 2011). Les cellules phagocytaires ou infectées secrètent des médiateurs chimio-attractants qui agissent sur l'endothélium vasculaire pour augmenter l'expression des molécules d'adhésion. Le passage du leucocyte dans une veinule implique une liaison réversible entre les sélectines et les épitopes d'hydrate des carbones du sialyl-Lewis x des leucocytes ce qui ralentit son mouvement et se met à rouler sur l'endothélium, pour s'activer sous l'effet des chimiokines abondants dans le milieu. Le ligand lié à son propre récepteur émet un signal entrant « outside-in signal » qui initie une cascade d'activation à l'intérieur du leucocyte, ensuite, un signal sortant « inside-out signal » est induit de l'intérieur du leucocyte vers l'extérieur pour que l'intégrine subit un changement conformationnel des sites d'ancrages et augmente son affinité pour former de fortes liaisons (catch bonds) aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ; intra cellular adhesion molecule (ICAMs) (Ley *et al.*, 2007).

Le leucocyte en arrêt se caractérise par une extension des pseudopodes sur la cellule endothéliale. En outre, l'interaction entre les intégrines et les ICAMs, augmente la concentration du Ca²⁺ à l'intérieur de la cellule endothéliale et active la protéine mitogen-activated protein kinase (MAPK) et Rat sarcoma (RAS), collectivement ces actions vont stimuler la tête de la myosine II couplée à une molécule d' adénosine triphosphate (ATP) qui

s'hydrolyse en adénosine diphosphate (ADP) et conduit à une déformation de la tête et s'attache aux fibres d'actines, ensuite, l'ADP se détache de la myosine et par conséquent la myosine se détache et la fibre d'actine se déplace. Ce phénomène est connu par la contractilité d'acto-myosine (figure 3). Cette force générée entre les protrusions (pseudopodes) leucocytaires et l'actine contractile de la cellule endothéliale est appelée forces d'adhérence focales (Huse, 2017).

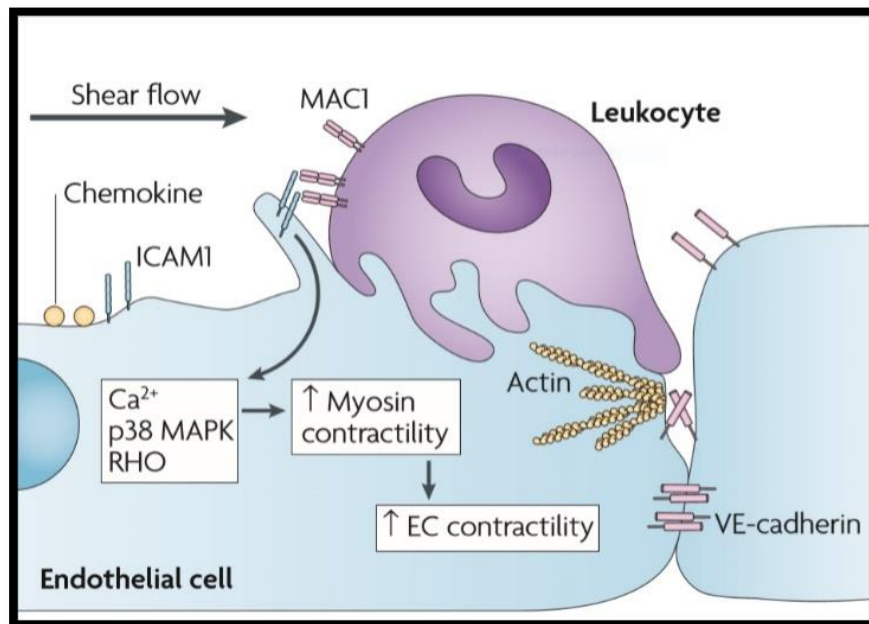


Figure 3 : La contractilité du cytosquelette acto-myosine II (Ley *et al.*, 2007)

Par la suite, l'adhérence du platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM1) qui est exprimé à la fois sur les leucocytes et à la jonction des cellules endothéliales, contribue à l'extravasation du leucocyte. Le leucocyte traverse ensuite la lame basale (une MEC particulière) par la contractilité du cytosquelette du leucocyte via des intégrines, et la formation des lamellipodes qui sont des fibres d'actines polymérisés denses contre la membrane plasmique afin de la pousser selon un gradient de concentration de médiateurs vers le site infectieux (figure 4) (De Mets, 2015 ; Ley *et al.*, 2007; Janeway *et al.*, 2003).

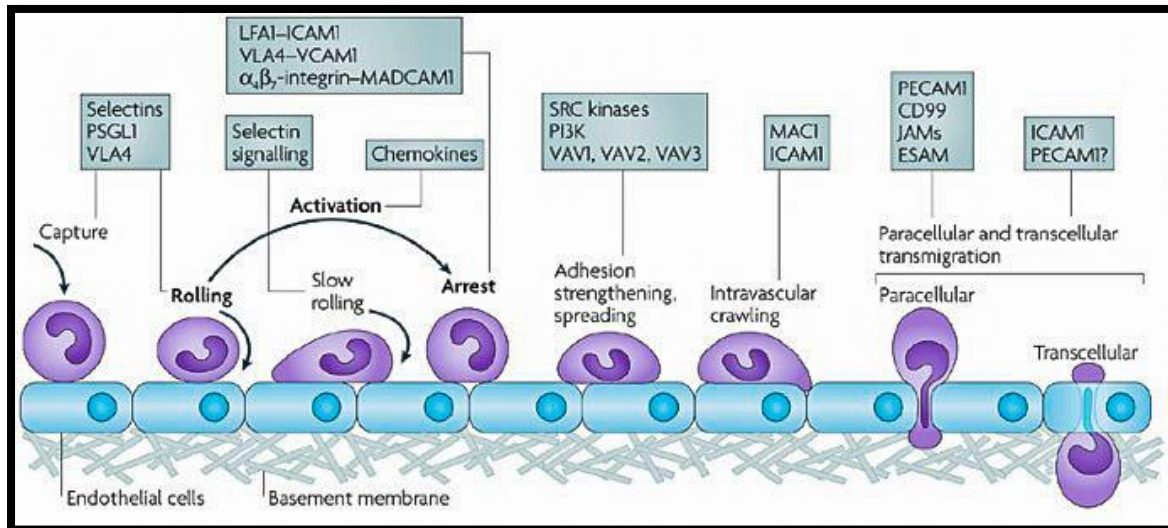


Figure 4 : Différentes étapes de la migration cellulaire (Ley *et al.*, 2007).

4. Le rôle du système immunitaire au-delà de la défense

La compréhension actuelle du système immunitaire diffère considérablement de celle qui prévalait il y'a un peu plus de 20 ans, elle s'intéressait du pouvoir du SI de la discrimination entre le soi et le non - soi ainsi que la défense contre des agents intrinsèques ou extrinsèques. Toutefois, des études récentes ont montré que le rôle des cellules immunitaires peut aller au-delà de la défense, s'étend à la reproduction, l'homéostasie et la régénération des tissus, au développement et l'angiogenèse (Sattler, 2017).

4.1.La reproduction

Outre le fait que l'ovulation inclut des processus distincts de l'inflammation, elle a été toujours comparée à cette dernière à cause des caractéristiques en commun qu'elles partagent. D'après Brännström et ses collaborateurs en 1993, un nombre limité de leucocytes résident dans les ovaires durant la phase de pré-ovulation. Après la sécrétion du luteinizing hormone (LH), les cellules de thèque interne et du granuloosa du follicule répondent par la sécrétion des cytokines et des prostaglandines (PGE) qui activent les leucocytes résidents, notamment les mastocytes et les macrophages, qui secrètent respectivement l'histamine et des chimiokines. Ces derniers agissent sur la perméabilité vasculaire et facilitent l'infiltration des leucocytes aux ovaires (Brännström *et al.*, 1993).

En outre, les cytokines dérivées des macrophages favorisent la production de progestérone par les cellules du follicule. Aussi, les neutrophiles recrutés produisent des protéases : collagénases et métalloprotéinases (MMPs) qui remodelent la MEC et affaiblissent

la paroi folliculaire pour expulser l'oocyte (tableau1) (Duffy *et al.*, 2019; Akiyama *et al.*, 2014).

Tableau 1 : Les fonctions des leucocytes au sein des ovaires (Duffy *et al.*, 2019).

Type cellulaire	Fonction au niveau de l'ovaire
Monocytes/macrophages	La production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l'infiltration des cellules inflammatoires et l'élimination des cellules et des tissus endommagés via la phagocytose.
LT et LB	Production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l'infiltration des cellules inflammatoires.
Les mastocytes	Production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l'infiltration des cellules inflammatoires, et dégradation de la MEC par des protéases.
Cellules NK	Favorisent l'angiogenèse, accroissent la réponse inflammatoire par la sécrétion des cytokines et éliminent les cellules endommagées.
Les neutrophiles	La sécrétion des collagénases, cathepsines et gélatinases afin d'affaiblir la paroi folliculaire suite à la dégradation de la MEC.

4.2.L'homéostasie, régénération et réparation tissulaire

Suite à une blessure, une réponse immunitaire se met en place afin de réparer et de restaurer l'homéostasie tissulaire (figure 5). La cascade de coagulation déclenchée par les plaquettes prévient de la perte du sang et aboutit à la libération de transforming growth factor β 1 (TGF β 1) et platelets derived growth factor (PDGF) qui activent les fibroblastes et servent de chimio-attractants pour les neutrophiles et les monocytes (Sattler, 2017). Les neutrophiles arrivés secrètent des médiateurs incluant IL-17 et vascular endothelial growth factor (VEGF) qui favorisent l'infiltration des cellules immunitaires et la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes. Aussi, les monocytes diffusent dans le tissu endommagé et se transforment

en deux phénotypes ; le macrophage pro-inflammatoire (M1) qui produit IL-1, fibroblast growth factor 2 (FGF2), PDGF et VEGF qui favorisent la réépithélisation. Ensuite, durant la formation d'un nouveau tissu le microenvironnement induit les macrophages M1 à se transformer en un deuxième phénotype anti inflammatoire (M2) qui secrètent des cytokines anti-inflammatoires tels que TGF β qui stimule la synthèse ainsi que le remodelage de la MEC (Larouche *et al.*, 2018 ; Mahdavian Delavary *et al.*, 2011).

Il a été démontré que les LT recrutés par l'INF γ secrété par M1, ont un rôle primordial dans le remodelage tissulaire et la régulation de l'inflammation. Les cellules T $\gamma\delta$ résidentes dans les tissus régulent la prolifération des kératinocytes par un ensemble varié de facteurs de croissance : FGF7, FGF10, insuline like growth factor 1 (IGF-1). La régénération des tissus implique la formation d'une nouvelle MEC par les différents facteurs de croissances et les cytokines produits par les cellules TH2 et T régulatrices (Treg), qui stimulent les cellules mésenchymateuses à se différencier en myélofibroblastes. Les macrophages synthétisent des MMPs qui induisent la production du collagène VIII en raison d'améliorer l'intégrité du tissu (Rodrigues *et al.*, 2019;Larouche *et al.*, 2018).

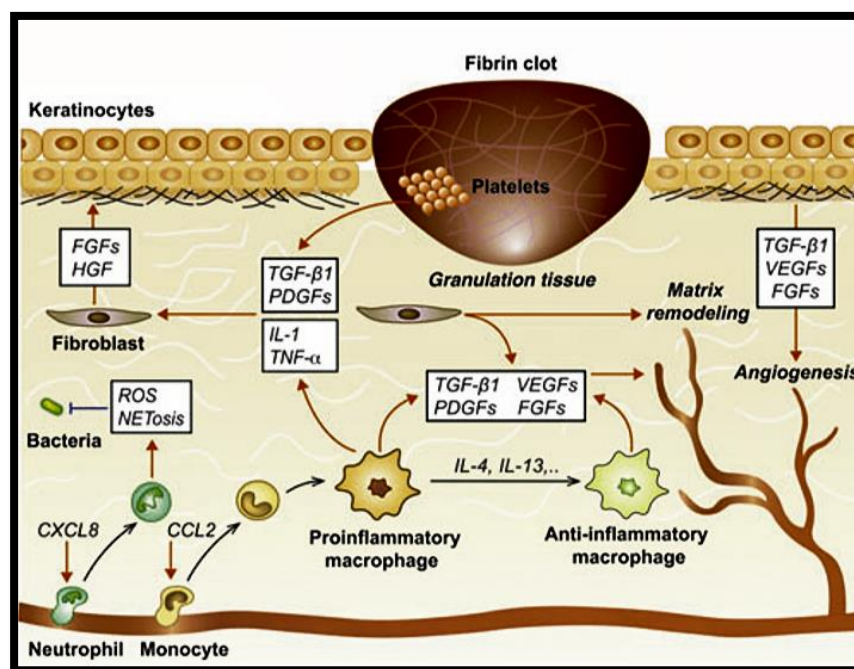


Figure 5: Le rôle du système immunitaire dans l'homéostasie et la régénération des tissus (Larouche *et al.*, 2018).

4.3. Le développement

4.3.1. Le développement du tissu osseux

L'os se renouvelle en permanence par le remodelage osseux, un phénomène qui implique l'intervention de deux types cellulaires principaux : les ostéoclastes et les ostéoblastes, des contraintes mécaniques ainsi que d'autres facteurs : MEC, cytokines, hormones, facteurs de croissance...etc (Jacome-Galarza *et al.*, 2019). Les ostéoclastes (macrophages spécifiques) sont des cellules volumineuses multinucléées dérivent du précurseur monocyte/ macrophage de la MO, elles sont responsables de la phase de la résorption au niveau du remodelage osseux (Tevlin *et al.*, 2014).

Lors de sa différenciation dans l'environnement médullaire, en réponse à un stimulus chimiotactique, le précurseur de l'ostéoclaste exprimant des récepteurs ; receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$ ligand (RANK) est attiré vers la surface osseuse à résorber, où il va interagir avec la lignée des cellules ostéoblastiques qui expriment le ligand RANK grâce à la liaison RANK-RANK Ligand. Les préostéoclastes se multiplient ainsi et se fusionnent en formant une cellule polynucléée : un ostéoclaste mature ; sous l'effet des Macrophage colony-stimulating factor 1 (M-CSF-1) et autres facteurs (Jacome-Galarza *et al.*, 2019; Baron, 2001).

Les ostéoclastes-afin de produire des lacunes au niveau de la membrane osseuse-s'adhèrent à la surface osseuse par l'intermédiaire des intégrines et se polarisent pour former des anneaux d'actine par l'assemblage de podosomes : des microdomaines d'adhérence formés au niveau de la membrane plasmique. Par la suite elles provoquent une acidification induite par la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse notamment l'hydroxyapatite sous l'action d'une pompe à proton de type vacuolaire ATP-asiq. Puis une phase organique se met en place, se caractérise par des sécrétions des enzymes hydrolases principalement : les cathepsines L, B et G et les MMPs en détruisant le collagène II de la matrice. Une fois la phase de résorption se termine, les ostéoblaste s'intègrent pour tapisser le fond de la lacune de résorption (Uehara *et al.*, 2018; Baron, 2001).

4.3.2. Le développement du tissu nerveux

Les cellules microgliales sont les macrophages résidents du système nerveux central (SNC). Outre que le rôle immunitaire qu'elle joue, des études récentes montrent que la microglie a également une fonction cruciale dans l'homéostasie du SNC adulte et elles pourraient aussi jouer un rôle dans le développement de ce dernier

(Legendre et Corronc, 2014). L'homéostasie du SNC par les cellules microgliales se fait via l'élimination des neurones et des synapses endommagées ou même non nécessaires (Yinet *al.*, 2017). Les microglies sont aussi capables de détecter et de répondre à des activités neuronales locales par des récepteurs aux neurotransmetteurs tels que : le glutamate, le GABA, la noradrénaline, les purines et la dopamine en déterminant l'activité neuronale via le niveau local des neurotransmetteurs dans leur environnement (Reemst *et al.*, 2016; Arnoux, 2014).

Dans les conditions physiologiques, les cellules microgliales contrôlent et modèlent la plasticité synaptique à long terme via la régulation du long-term potentiation (LTP) : un modèle cellulaire de mémoire reflétant une plasticité synaptique à long terme. La régulation de la neurogénèse adulte est l'une des fonctions principales assurées par les microglies où elles éliminent les cellules apoptotiques dans l'hippocampe adulte provenant des deux niches neurogéniques composées de cellules souches multipotentes qui donnent des neurones ou des astrocytes et elles ont un fort taux de prolifération. Les cellules microgliales interagissent afin de promouvoir la migration et la différenciation des cellules nouvellement produites ainsi que la prolifération des cellules souches présentes dans les niches neurogéniques sous l'effet des médiateurs solubles qui restent à déterminer dont Le TGF β et IL-4 pourraient être de bonnes molécules candidates (Arnoux, 2014).

4.4. L'angiogenèse

C'est le processus qui consiste à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants. Elle est indispensable pour le développement embryonnaire, la réparation des tissus et l'ovulation (Jaipersad *et al.*, 2014).

Les monocytes et les macrophages interviennent dans ce phénomène par la sécrétion d'un ensemble varié de médiateurs comme : protéases de la MEC, pro-angiogenic growth factors (VEGF, colony stimulating factor (CSF), TGF α , IGF-1, PDGF, TGF β), des cytokines tels que : IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , PGE et interférons sous l'effet d'un stimulus soit endogène ou suite à une lésion. Tous ces facteurs vont agir sur la MEC pour qu'elle se remodèle et sur les cellules endothéliales pour qu'elles se multiplient (Sattler, 2017).

Chapitre II

Généralités sur le venin d'abeilles

1. Les abeilles

Les abeilles sont des insectes hyménoptères, sociaux, appartenant au genre *Apis*, caractérisés par la production et le stockage du miel et d'autres substances potentiellement utiles aux êtres humains. Deux espèces domestiquées sont actuellement connues :

- L'*Apis mellifera* occidentale, originaire d'Europe, d'Asie et d'Afrique, ensuite introduite en Amérique (figure 6).
- L'*Apis cerana* orientale, répartie dans le sud ainsi que le sud-est d'Asie (Cornara *et al.*, 2017 ; Abdjalil *et al.*, 2017).

Le miel est le principal produit d'abeilles, d'autres produits sont dérivés de sécrétions des glandes des abeilles et de différents matériaux botaniques. Ces substances comprennent: la gelée royale, la cire d'abeilles, la propolis, le pollen ainsi que le venin d'abeilles (Cornara *et al.*, 2017 ; Abdjalil *et al.*, 2017).



Figure 6 : *Apis mellifera* [3]

2. Venin d'abeilles (apitoxine)

2.1. Définition

Le venin d'abeilles s'agit d'une apitoxine (biotoxine) synthétisée et sécrétée par des glandes présentes dans la cavité abdominale de l'insecte (figure 7). Il est composé d'un

mélange complexe de plusieurs molécules biologiquement actifs incluant: des péptides, des enzymes, des amines bioactifs ainsi que des composants non peptidiques caractérisés par une variété de propriétés pharmaceutiques (tableau 2) (Premratamachai et Chanchao, 2014). Une fois injectée aux victimes par un dard, l'apitoxine induit une réponse immunitaire en provoquant une inflammation locale (Lee et Bae, 2016).

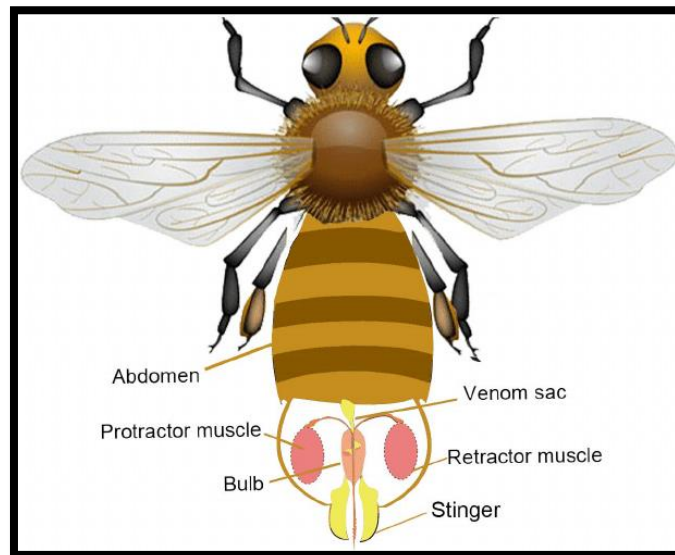


Figure 7 : Structure de l'appareil de distribution du venin chez l'abeille domestique (Wu *et al.*, 2014).

2.2.Méthodes de récolte

Selon Ballot Flurinen 2019, il existe plusieurs techniques concernant la récolte et l'utilisation du venin :

2.2.1. Par piqures directes

Elles sont destinées aux personnes testées comme non allergiques au venin.

- Méthode « Pedro » de l'abeille vivante et du volcan

Cette méthode consiste à déposer, à l'aide de la main ou d'une pince, une ou des abeilles vivantes sur la peau du sujet sur les zones douloureuses ou encore sur des points

d'acupuncture. Suite aux observations du chercheur espagnol Pedro Perez Gomez, il a remarqué la capacité des abeilles à distinguer les points d'acupuncture précises pour chaque personne, il a estimé qu'elles disposent d'un moyen de repère des nœuds énergétiques. Cela lui a incité de les utiliser comme des indicateurs des endroits appropriés lors de la pique. L'étude du « volcan » formé à l'endroit de la piqûre a permis au thérapeute d'en savoir plus sur son patient. Cependant l'utilisation de cette technique conduit dans la plus part des cas à la mort de l'abeille.

- **Méthode «Hirofumi»**

Elle s'agit d'une technique originaire du Japon et du Taïwan, consiste à arracher le dard et de le piquer rapidement sur une trentaine d'endroits variés du corps y compris le visage, les pieds, les mains, ce qui va diminuer la dose et l'efficacité du venin et lui permet de se répartir sur une plus grande surface. Bien que cette méthode nous semble assez brutale car elle mutilé et tue une multitude d'abeilles, elle est utilisée par de nombreux médecins et thérapeutes en Amérique centrale et Amérique du Sud due à son efficacité.

2.2.2. Par méthodes indirectes

- **La récolte du venin par stimulation électrique**

La récolte du venin peut se faire à l'aide d'un treillis souple électrifié placé sur la planche d'envol de la ruche : le venin d'abeilles est recueilli à l'aide d'un collecteur, ce système d'extraction est constitué d'une plaque de verre surmontée d'une série de fils métalliques qui conduisent l'électricité, ce dispositif est déposé horizontalement devant l'entrée d'une ruche, il est relié à une boîte de commande branchée à une batterie (figure 8) [4]. En passant dessus, les abeilles sont irritées et piquent sans perdre leur dard. Le venin est recueilli entre les deux plaques de verre et immédiatement séché pour être conservé (figure 9). Cette méthode rend les abeilles agressives, mais ne les tue pas. Elle permet de conserver du venin sec (alors appelé apitoxine) pour préparer des solutés injectables à l'usage des médecins, cela permet de soulager des malades en toute saison : maladies rhumatoïdes, lombalgies ou autres pathologies.



Figure 8: Collecteur électronique du venin d'abeilles [5].



Figure 9 : venin d'abeilles après Collection du venin et séchage [6].

2.3. Composants du venin

2.3.1. Composants majeurs

- La mélittine

La mélittine est l'une des peptides les plus étudiées, elle a été découverte vers 1970 comme un composant majeur de l'apitoxine, étant le principal composant actif sur le plan pharmacologique, représentant 40-50% de son poids total (figure 10). Il s'agit d'un peptide soluble dans l'eau, linéaire, cationique, hémolytique et amphiphile pesant 2840 Da et composé de 26 acides aminés (Rady *et al.*, 2017).

Après la liaison sur une membrane lipidique, la mélittine présente une conformation en forme de tige courbée avec deux parties hélicoïdales α reliées par une région de pli non hélicoïdale. Les résidus polaires et non polaires se répartissent à peu près symétriquement sur les deux côtés de chaque hélice, conduisant à la formation d'une configuration moléculaire amphiphile considérée comme la configuration la plus caractéristique des peptides antibactériens ce qui indique la fonction antibactérienne de la mélittine (Memariani *et al.*, 2019 ; Hong *et al.*, 2019).

La mélittine est le responsable de la décomposition et de la destruction des cellules ; lorsque plusieurs peptides de mélittine s'accumulent dans la membrane cellulaire, le tassement des phospholipides est gravement perturbé, entraînant ainsi une lyse cellulaire. La mélittine déclenche non seulement la lyse d'une large gamme de membranes plasmiques mais aussi des membranes intracellulaires comme celles que l'on trouve dans les mitochondries. La phospholipase A2 et la mélittine agissent en synergie, brisant les membranes des cellules

sensibles et renforçant leur effet cytotoxique. Ces dommages cellulaires, à leur tour, peuvent entraîner la libération d'autres composants nocifs, tels que les enzymes lysosomales des leucocytes, la sérotonine des thrombocytes et l'histamine des mastocytes, qui peuvent tous entraîner des douleurs (Wehbe *et al.*, 2019 ; Moreno et Giralt, 2015 ; Lu *et al.*, 2008).

- **L'apamine**

L'Apamine est une neurotoxine peptidique comprenant 18 résidus d'acides aminés étroitement réticulé par la présence de deux liaisons disulfures reliant les positions 1 avec 11 et 3 avec 15, représente 2.5% du poids sec du venin (figure 10). L'Apamine bloque sélectivement la petite conductance des canaux potassique dépendants du calcium (canaux SK) exprimés au niveau du SNC agissant ainsi comme un inhibiteur allostérique en déprimant l'hyperpolarisation en retard. Ce type de canaux joue un rôle crucial dans les activités neuronales répétitives, bloquant de nombreux effets inhibiteurs d'hyperpolarisation, notamment alpha-adrénergiques, cholinergiques, purinergiques ainsi que les relaxations induites par la neurotensine (Moreno et Giralt, 2015; Lee *et al.*, 2015; Adelman *et al.*, 2012).

Depuis les premières descriptions de Hahn et Leditschke dans les années 30 en se basant sur des convulsions des souris induites par des injections d'apamine, divers symptômes et propriétés ont été attribués à ce rigide octadécapeptide. Après une injection intrapéritonéale chez l'animal, l'apamine se localise non seulement dans la matière grise du cerveau mais également dans le foie ainsi que le cortex surrénalien. Par conséquent, l'apamine ne peut plus être considérée comme une neurotoxine exclusive (Moreno et Giralt, 2015).

- **La phospholipase A2**

La phospholipase A2 (PLA2) est une enzyme majeure de l'apitoxine qui appartient au groupe 3 des phospholipases (Samel *et al.*, 2013), représentant 11 à 15% du poids sec du venin (figure 10). Elle est formée d'une chaîne polypeptidique de 128 AA reliée par 4 ponts disulfures et de poids moléculaire de 15 à 16 KDa (Wehbe *et al.*, 2019). Cette enzyme est dotée par deux propriétés ; une catalytique représentée par l'hydrolyse de la liaison ester des glycérophospholipides produisant des acides gras, elle a été reconnu autant qu'un allergène qui induit la sécrétion du PGE et de l'acide arachidonique qui sont des médiateurs inflammatoires très puissants (Hossen *et al.*, 2016). Sa deuxième propriété est que la PLA2 est avérée capable de se lier à des récepteurs membranaires ce qui est corrélé avec sa neurotoxicité ; alors que les mutants du PLA2 qui ont perdu leur affinité à leurs récepteurs

malgré qu'elles ont gardé leur propriétés catalytiques, sont devenues dépourvues du pouvoir neurotoxique (Cornara *et al.*, 2017 ; Lee et Bae, 2016). En revanche, les nouvelles études ont démontrées que la PLA2 possède un pouvoir protecteur immunitaire contre nombreuses pathologies telles que : l'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Kim *et al.*, 2019 ; Park *et al.*, 2015).

2.3.2. Autres composants

- L'adolapine

L'adolapine est le premier polypeptide isolé du venin d'abeilles durant les années 80 (Nejash et Kula, 2016). Il constitue 1% du poids sec du venin et se forme de 103 AA (figure 10) (Wehbe *et al.*, 2019). Ce composant a un effet anti-inflammatoire potentiel qui se résume dans le blocage du processus de la cyclo-oxygénase (COX) qui désigne la production de la prostaglandine (PGE). Ainsi qu'il possède un pouvoir anti analgésique par l'inhibition de la lipo-oxygénase (LOX) par les plaquettes (Cherniack *et al.*, 2018 ; Jung *et al.*, 2015).

- La hyaluronidase

Hyaluronidase est une glycoprotéine de poids moléculaire de 43KDa, représentant 1,5 à 3 % du poids sec du venin (figure 10), et formée d'une séquence de 382 d'AA. Il a été décrit autant qu'un facteur facilitant la diffusion d'autres constituants du venin dans l'organisme de l'hôte, car il affecte l'intégrité du tissu conjonctif par le clivage de l'acide hyaluronique, ainsi qu'il augmente le flux sanguin dans cette région (Wehbe *et al.*, 2019 ; Hossen *et al.*, 2016). En outre, il est utilisé comme un adjuvant pour des traitements anticancéreux aussi dans le diagnostic de l'allergie et l'immunothérapie (Bordon *et al.*, 2015).

- Le peptide 401(mast cell degranulating peptide)

Peptide 401 (mast cell degranulating peptide : MCD) est un polypeptide de 22 AA, contient 2 ponts disulfures. Il représente 2 à 3% du poids sec de l'apitoxine (figure 10), il est considéré comme un allergène qui induit la libération d'histamine par les mastocytes d'où sa nomenclature a pris place. Il est ainsi défini comme un inhibiteur de canaux (k+), il réduit également la perméabilité vasculaire d'une manière significative (Banks *et al.*, 1990).

Selon Wehbe et ses collaborateurs en 2019, ce peptide présente une activité anti-inflammatoire importante indépendante de son action sur les mastocytes (Wehbe *et al.*, 2019).

- **Les inhibiteurs des protéases sérines (serine protease inhibitors)**

Parmi les divers composants du venin d'abeilles identifiés, il y'a des protéases sérines et leurs inhibiteurs, dont les protéases sérines se caractérisent par une activité fibrinolytique et fibrinogénolytique, tandis que ces inhibiteurs tels que : la sécapine et l'api m 6 présentent une activité antagoniste des protéases sérines. Les inhibiteurs de protéase sérine sont des peptides riches en cystéine de 50 à 70 résidus d'AA qui présentent aussi une activité inhibitrice contre la trypsine et / ou la chymotrypsine (Yang *et al.*, 2017 ; Lee *et al.*, 2016 ; Michel *et al.*, 2012).

Tableau 2: Tableau montrant les différents composants du venin d'abeilles
(Rady *et al.*, 2017).

Groupe Moléculaire	Composants
Enzymes	<ul style="list-style-type: none"> - Phospholipase A2 - Phospholipase B - Hyaluronidase - Acide phosphomonoestérase - α- Glucosidase - Lysophospholypase
Pheromones	<ul style="list-style-type: none"> - Iso-pentyl acetate; n-butyl acetate - iso-pentanol; n-hexyl acetate - n-octyl acetate; 2-nonanol - n-decyl acetate; benzyl acetate - benzyl alcohol; (2)-11-eicosen-1-ol

Peptides	<ul style="list-style-type: none">- Melittine- Apamine- MCD- Secapine- Pamine- Minimine- Adolapine- Procamine A, B- Protease inhibitor- Tertiapine- Cardiopep- Melittine F
Phospholipids Amines	<ul style="list-style-type: none">- Histamine- Dopamine- Noradrenalin- Neurotransmitters
Acides aminés	<ul style="list-style-type: none">- γ-aminobutyric acid- α-amino acids
Carbohydrates	<ul style="list-style-type: none">- Glucose- Fructose

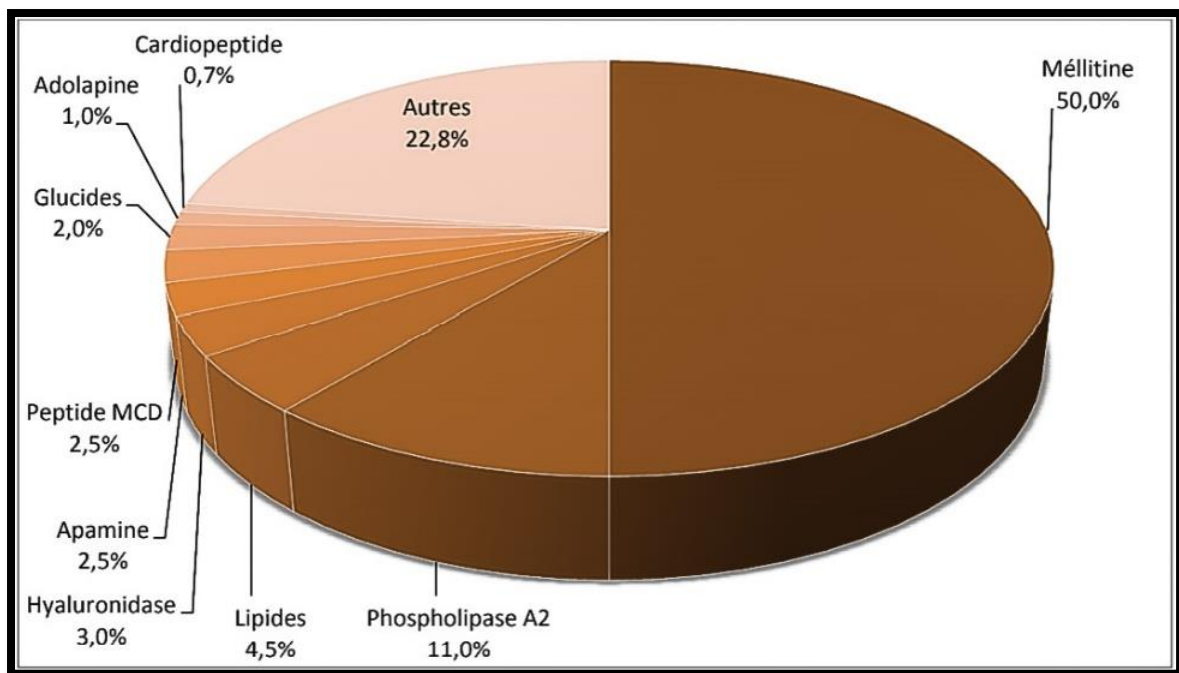


Figure 10 : Composition moyenne de la matière sèche du venin (Laurent, 2014).

Chapitre III

Effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire

1. L'apithérapie

Les produits bruts isolés des plantes et des animaux ont été utilisés en médecine traditionnelle afin de traiter des pathologies humaines. Au cours des années, l'industrie pharmaceutique a vu un développement remarquable jusqu'à nos jours, cependant, ses effets indésirables ont impliqué un retour à la médecine alternative (Aitabderrahim *et al.*, 2019). L'un des aspects de la médecine alternative adoptée depuis l'antiquité est l'apithérapie qui consiste à l'utilisation des produits de la ruche pour traiter de nombreuses pathologies (Şenel et Demir, 2018), parmi eux la thérapie au venin d'abeilles (apitoxine) qui vise à traiter plusieurs maladies, telles que : l'Arthrite, les Rhumatismes, les tumeurs et les maladies dermatologiques (Zhang *et al.*, 2018). Elle est réalisée soit par une piqure directe d'une abeille vivante sur la peau du patient ou récemment par une injection intradermique à l'aide d'une aiguille hypodermique (Lee *et al.*, 2015).

2. L'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire

Les mécanismes d'action du venin d'abeilles et ses composants sur le SI sont multiples dont plusieurs mécanismes sont décrits (Eze *et al.*, 2016). Lee et Bae en 2016, ont trouvé que la PLA2 se lie à CD206 exprimé sur les cellules dendritiques. Le signal induit par le CD206 augmente le taux de la COX-2 ce qui favorise l'expression de la PGE2. La PGE2 se lie à le récepteur EP2 des LTCD4+, résultant la différenciation de ces dernières en cellules Treg CD4+CD25+Foxp3+. Les Treg vont ensuite sécréter IL-10 qui va inhiber les cellules Th1, Th2 et Th17 (figure 11) (Lee et Bae, 2016).

De plus, la PLA2 diminue l'infiltration des cellules inflammatoires par l'inhibition de l'expression des gènes de l'inflammasome NLR family pyrin domain containing1,3 (Nlrp1, 3), IL-1, caspase 1, la chimiokine macrophage inflammatory protein 1a (Mip1a), monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP-1) et chemokine C-C motif ligand 4 (CCL4) (Hossen *et al.*, 2016).

Une des hypothèses proposées sur l'effet de l'apitoxine sur le SI concerne le peptide MCD. Elle suggère que le MCD se fixe sur les zones charnières des IgE et entraîne des changements dans leur conformation. Ceci peut à son tour déformer la configuration normale du complexe IgE-RcFc, ce qui empêche la dégranulation des mastocytes (Ziai *et al.*, 1990).

L'étude faite par Kim et son groupe en 2019, sur la dermatite atopique a révélé que l'apitoxine exerce un effet régulateur sur le système du complément. L'apitoxine induit la

production des CD55 par la phosphorylation des extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) ce qui inhibe la formation du CAM et réduit le taux de la C3 convertase (Kim *et al.*, 2019).

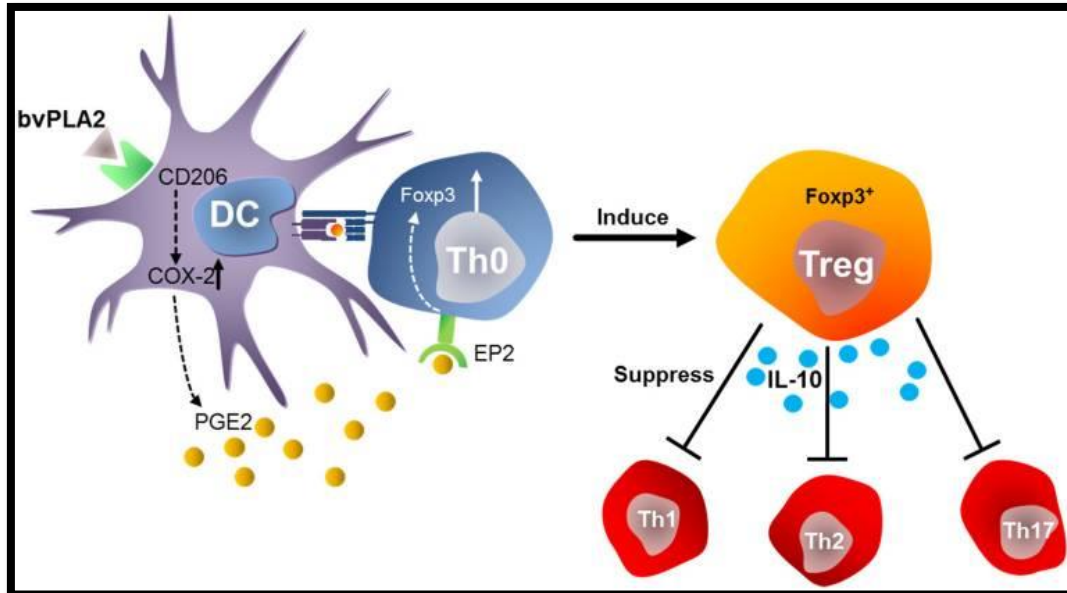


Figure 11 : Le mécanisme d'action du venin d'abeilles (PLA2) dans la différenciation des cellules Treg Fxp3+ (Lee et Bae, 2016).

L'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire apparaît encore plus clairement dans l'utilisation de ce produit dans les affections inflammatoires, telles que : la polyarthrite rhumatoïde (PR), les affections dermatologiques et le severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

2.1.Effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire dans l'inflammation

L'inflammation est un processus bénéfique à l'organisme en réponse à un stimulus. En revanche, la persistance chronique des acteurs de l'inflammation développe de diverses maladies, telles que : la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, et les affections dermatologiques....etc (Wehbe *et al.*, 2019). Des études menées sur la thérapie aux toxines naturelles ont révélé que le venin d'abeilles présente une activité anti inflammatoires puissante grâce aux propriétés bioactives de ses composants (Aufschnaiter *et al.*, 2020).

2.1.1. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par une hyperplasie avec un nombre et une taille accrus des synoviocytes rhumatismaux de type

fibroblaste (SRF) et une inflammation de la muqueuse synoviale des articulations qui entraînent une destruction éventuelle des os et du cartilage (Kim *et al.*, 2011).

L'effet potentiel de l'apitoxine et son composant majeur la mélittine a été analysé sur des synoviocytes extraits des patients de la PR, une suppression dans l'activité du facteur nucléaire de transcription (NF κ B) chez ces patients a été notée. On constate que l'effet inhibiteur observé de l'apitoxine est due à l'interaction de la mélittine avec les cystéines du domaine actif de la sous-unité inhibitrice du facteur nucléaire de transcription (I κ B). De plus, ces patients ont présenté une réduction du taux des lysosomes et des protéases dont le mécanisme de réaction reste inconnu (figure 12) (Aufschnaiter *et al.*, 2020).

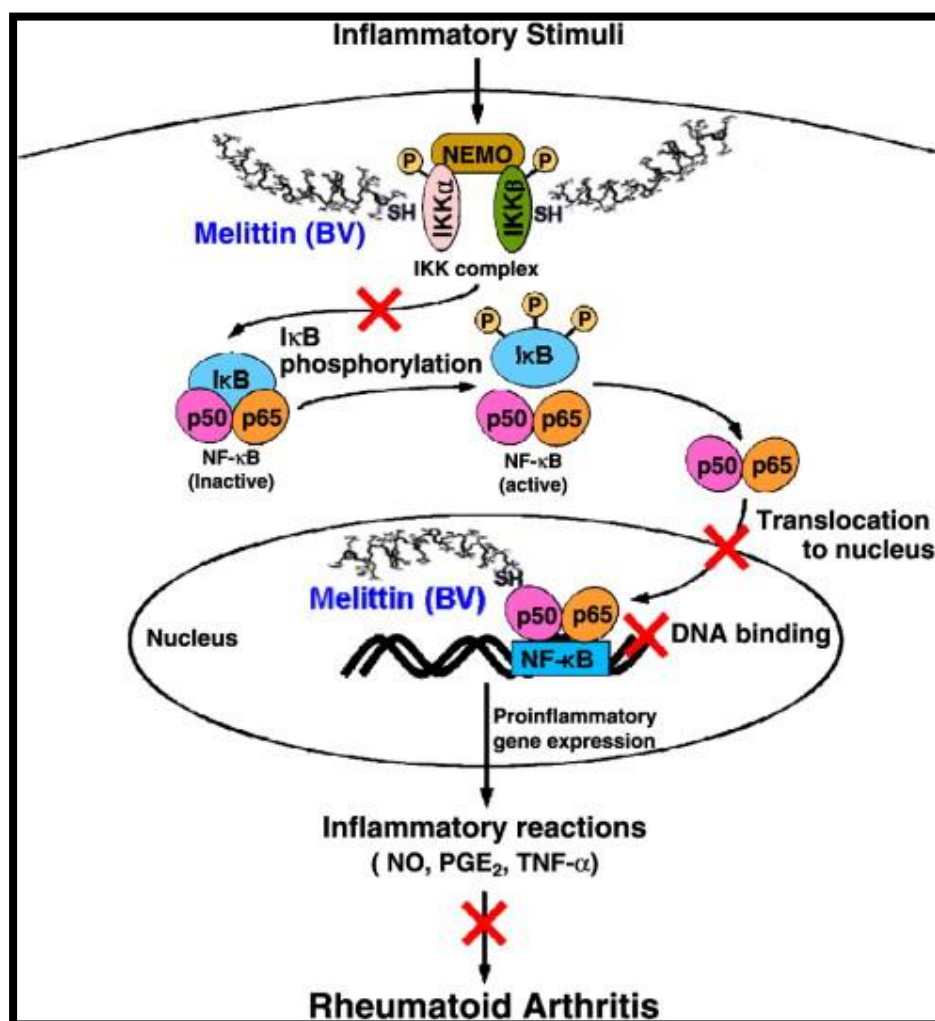


Figure 12: Effet du venin d'abeilles (la mélittine) dans la PR (Son *et al.*, 2007).

2.1.2. Les maladies dermatologiques inflammatoires

L'activation de la voie de signalisation des MAPK et l'NF κ B induit l'expression des TLRs-2 entrant en contact par la suite avec les bactéries causantes des affections, ce qui va favoriser la transcription des gènes inflammatoires (Lee *et al.*, 2015). Cela est crucial pour façonner la réaction inflammatoire dans les maladies dermatologiques inflammatoires.

De récentes études de Kim et ses collaborateurs en 2019, montrent que le venin stimule la production des CD55 par la voie des ERK1/2 ce qui va alléger les symptômes de la dermatite atopique. En outre, la PLA2 a montré un effet anti inflammatoire par son interaction avec le CD206 (Kim et al., 2019).

Dans le cas de l'acné vulgaris dont la bactérie *Propionibacterium acnes* est un facteur majeur de cette maladie. Cette bactérie favorise la production des médiateurs pro-inflammatoires : IL-1, IL-8 et TNF α . Des travaux expérimentaux ont élaboré que l'administration des doses optimales du venin d'abeilles bloquent l'expression des TLRs-2 et suppriment ainsi la production des cytokines pro-inflammatoires (Lee *et al.*, 2015).

2.1.3. Dans le cas du SARS-CoV-2

Le Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) est un virus à ARN positif enveloppé de la famille des coronavirus responsable des maladies majoritairement respiratoires. Son émergence durant la fin de l'année 2019 et début du 2020, a causé une pandémie sévère (Zhu *et al.*, 2020).

L'interaction du SARS-CoV-2 avec le SI commence par la liaison de la glycoprotéine S de l'enveloppe virale avec le facteur angio tensin-convertant enzyme 2 (ACE2) hautement exprimé au niveau des cellules épithéliales pulmonaires, du cœur, des reins, du foie, du tube digestif ainsi que la vessie, pour cette raison ils constituent les cibles de ce virus. Suite à la pénétration du virus et sa réplication au sein de sa cible, une série de cascades de signalisation se produit par le biais des TLR-3 et TLR-7. L'activation des voies Janus kinase transducers/Signal transducer and activator of transcription proteins (JAK/STAT), NF κ B, activator protein-1(AP-1), interféron response factor 3 et 7 (l'IRF-3 et l'IRF-7), qui aboutissent à la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8, TNF α et β , MCP-1 et INF-1. Des neutrophiles, des macrophages et des cellules dendritiques vont être rapidement recrutés au foyer infectieux. Les CPAs vont présenter ensuite les peptides antigéniques aux cellules TCD4+, TCD8+ et LB. Après 7 à 14 jours, les effecteurs de la réponse immunitaire adaptative se mettent en jeu par la production d'anticorps spécifiques et

d'autres cytokines pro-inflammatoires. En outre, des cellules Th17 et les granulocytes secrètent de l'IL-17 ce qui favorisera la production des IL-1, IL-6, IL-8, PGE2, MCP-1, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) et TNF α (figure16). Cette production intense des médiateurs pro-inflammatoires est la cause principale des complications aiguës de cette maladie (figure 13) (Yazdanpanah *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Yang et ses collaborateurs en 2020, ont réalisé un sondage entre 5115 apiculteurs, 5 apithérapeutes et leurs 121 patients du foyer épidémique en Chine. Ils ont trouvé que ces personnes ne sont pas atteintes par le virus du SARS-CoV-2 même s'ils ont été en contact avec des personnes atteintes par ce virus. Ces observations menaient les chercheurs à déduire que la pré-exposition de ces témoins au venin d'abeilles est la principale cause de leur protection de la maladie (Yang *et al.*, 2020).

A travers les études qui ont démontré que l'apitoxine possède une activité antivirale contre les virus enveloppés par une interaction directe avec la membrane virale, et que la mélittine stimule la sécrétion de l'INF-1, ce qui va inhiber la réplication virale au sein des cellules hôtes, on constate que le venin d'abeilles peut exercer son effet antiviral le SARS-Cov-2 de la même manière. Néanmoins, la compréhension de ce phénomène reste ambiguë, elle pourrait offrir un espoir de victoire face à Covid-19 (Ch'ng et Tang, 2020 ; Wehbe *et al.*, 2019).

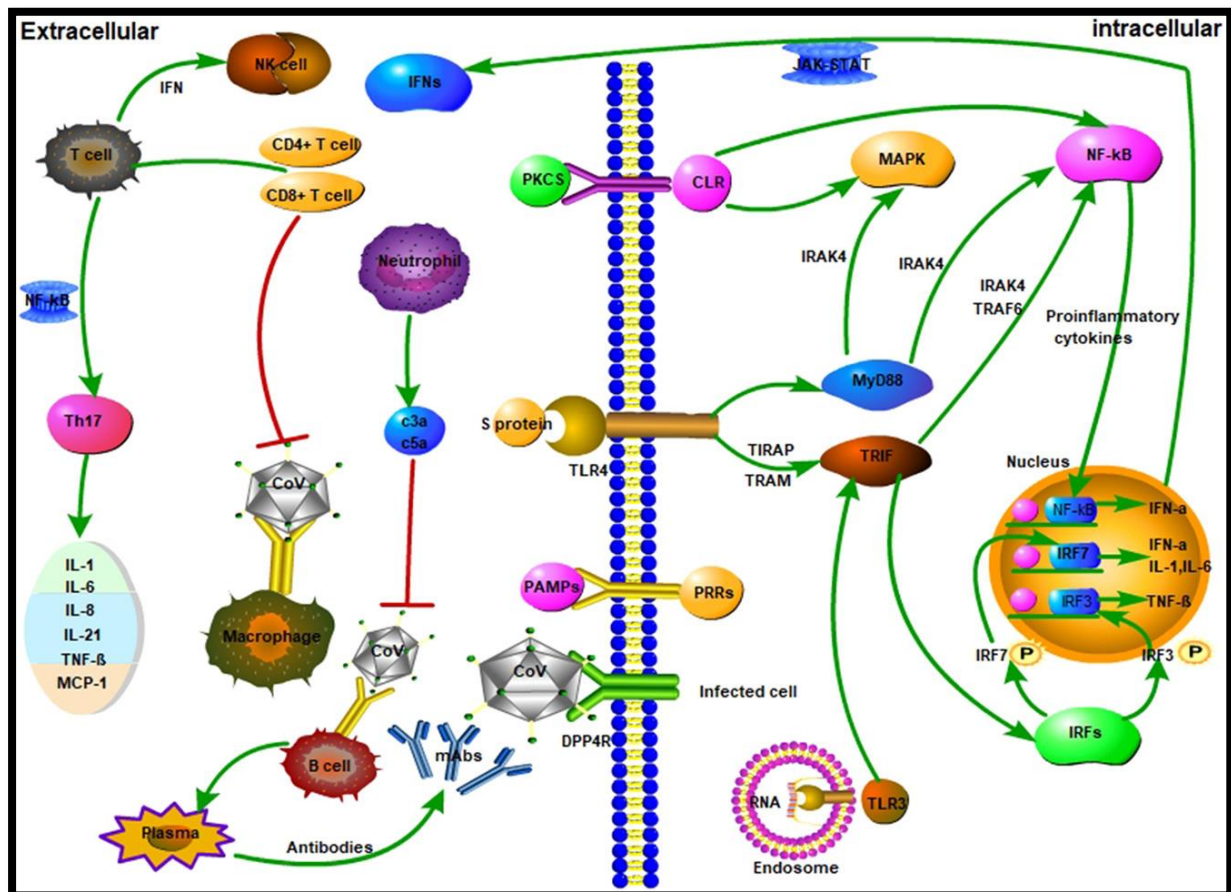


Figure 13 : Effet du SARS-Cov-2 sur le système immunitaire (Li *et al.*, 2020).

3. Effets thérapeutiques du venin d'abeilles sur les maladies cancéreuses

Le cancer est l'une des causes majeures de mortalité actuelles dans le monde. Il se caractérise par une prolifération anarchique et infinie des cellules transformées aboutissant à la croissance anormale des tissus. Au cours de l'évolution du cancer, ces cellules migrent afin d'envahir d'autres organes et forment des métastases (Ferlay *et al.*, 2012).

Les modalités thérapeutiques anti cancéreuses courantes sont principalement la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie. Néanmoins, ces modalités présentent des effets secondaires néfastes ce qui impose un défi à propos de leurs utilisations. De récentes approches consistent à utiliser des biotoxines animales pharmacologiquement actives. Des données actuelles suggèrent que le venin d'abeilles contient des agents potentiellement anti tumorales (Zhang, 2015). L'activité anti cancéreuse assurée par l'apitoxine est engendrée principalement par la mélittine qui fonctionne en synergie avec la

PLA2, par diverses cascades d'activation qui aboutissent à l'induction de l'apoptose, l'arrêt de la métastase et l'angiogenèse ainsi que l'arrêt du cycle cellulaire (Rady *et al.*, 2017).

3.1. Induction de l'apoptose

L'apoptose est la mort cellulaire programmée induite soit par une voie dépendante de la mitochondrie (voie intrinsèque) ou indépendamment de la mitochondrie (voie extrinsèque) (Kiraz *et al.*, 2016). La mélittine chargée positivement se lie à la surface membranaire de la cellule cancéreuse chargée négativement et forme des pores ioniques qui servent à exposer les phospholipides aux sites catalytiques du PLA2 pour perturber la bicouche membranaire. La mélittine pénètre également à l'intérieur de la cellule tumorale et augmente la concentration intracellulaire du Ca²⁺, en parallèle elle bloque les sites de liaisons du Ca²⁺ avec la calmoduline (CaM), ce qui va induire un changement morphologique au niveau de la mitochondrie, par conséquent, la protéine Bcl-2 associated X protein (Bax) une des protéines pro-apoptotiques appartenant à la famille des B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) se libère pour inhiber d'une part la protéine Bcl-2 anti apoptotique et de l'autre part augmente la perméabilité de la membrane extérieure mitochondriale permettant la sortie des molécules pro apoptotiques : la cytochrome c (Cyt c) et les facteurs apoptosis inducing factors (AIFs). la Cyt c se lie avec apoptotic peptidase activating factor 1 (APAF1) donnant l'apoptosome qui active la caspase 9 afin d'induire l'apoptose par voie intrinsèque (figure 14) (Liu *et al.*, 2016 ; Kohno *et al.*, 2014 ; Giorgi *et al.*, 2012).

Une étude réalisée avait démontré que la mélittine induit l'apoptose dans le cancer ovarien par voie extrinsèque via l'expression des récepteurs death receptors (DR). L'augmentation des DR exprimés attire des cellules immunitaires exprimant des protéines membranaires activatrices de la mort cellulaire (death activator), cette interaction conduit à la stimulation des caspases 8 qui vont à leur tour favoriser l'activation des caspases 3 et 9 (figure 14) (Liu *et al.*, 2016 ; Ip *et al.*, 2008).

En outre, la mélittine peut favoriser la mort cellulaire par la déphosphorylation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), ce qui empêche la phosphorylation de la sous-unité inhibitrice du facteur nucléaire de transcription NFκB (IκB), par conséquence, le NFκB reste inactif dans le cytoplasme (figure 14). De plus, le venin d'abeilles inhibe la translocation nucléaire des deux sous-unités du NFκB : NFκB B1(P50) et Rel A (P65) (Park *et al.*, 2011 ; Stuhlmeier, 2007).

3.2. Inhibition de la métastase et l'invasion cancéreuse

Le processus biologique de la métastase requiert la réorganisation de la MEC effectuée par des métalloprotéinases. Les MMPs sont des enzymes dépendantes du Zinc qui dégradent les protéines de la MEC, 28 membres de cette famille sont identifiés aujourd'hui (Quintero-Fabián *et al.*, 2019). Il est reconnu que la MMP-9 (la gélatinase-B) est impliquée dans la dégradation de la MEC, elle est exprimée soit sous l'effet des facteurs de croissance et des cytokines, soit par les facteurs de transcription tels que : NF κ B et AP-1 (Cho *et al.*, 2007).

Park et ses collègues en 2010, ont réalisé une étude sur les cellules cancéreuses rénales Caki-1, ils ont démontré que l'apitoxine notamment la mélittine joue un rôle crucial dans la suppression de l'expression de la MMP-9. Ils ont trouvé que la mélittine inhibe la voie des MAPK par la déphosphorylation des ERK1/2 et C- Jun- N terminal kinase (JnK) ce qui affecte l'expression de l'AP-1 en empêchant l'expression des MMP-9 (figure 14) (Park *et al.*, 2010).

Une autre molécule appelée focal adhesion kinase (FAK), induit la polymérisation des fibres d'actine pour former les lamellipodes qui contribuent dans la migration des cellules tumorales. Une étude faite sur le cancer du sein a montré que la mélittine a un rôle inhibiteur sur les molécules FAK par une déphosphorylation (Luo et Guan, 2010). Par conséquent, la mélittine inhibe la migration des cellules cancéreuses en prévenant la dégradation de la MEC (figure 14) (Park *et al.*, 2010).

3.3. Inhibition de l'angiogenèse et l'arrêt du cycle cellulaire

L'angiogenèse est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins sont générés à partir des vaisseaux préexistants. Dans le cas du cancer elle joue un rôle primordial dans le transport des nutriments et de l'oxygène nécessaire à la croissance de la masse tumorale (Liu *et al.*, 2016). Les COX-2 sont des enzymes qui participent lors de ce phénomène par la stimulation de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques tel que VEGF qui se lie à des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules endothéliales. Parallèlement, la COX-2 favorise la production de la PGE2 qui se fixe sur son récepteur EP-4. Ces deux phénomènes sollicitent la migration, la prolifération des cellules endothéliales et la formation des tubules endothéliaux (Huh *et al.*, 2012 ; Wang et DuBois, 2004 ; Brunelle, 2003).

Des recherches ont trouvé que la mélittine possède un potentiel anti angiogénique, non seulement sur l'expression du VEGF mais aussi sur la COX-2 ce qui empêche le processus de l'angiogenèse (figure 14) (Shin *et al.*, 2013 ; Jang *et al.*, 2003).

La dérégulation au niveau du cycle cellulaire est l'une des caractéristiques des tumeurs malignes où des agents tumoraux ciblent les checkpoints G1-S et G2-M au niveau du cycle cellulaire afin de s'échapper de l'apoptose. La mélittine intervient dans l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 du carcinome hépatocellulaire. Ils ont découvert également que la mélittine baisse l'expression des histones désacétylases qui augmente le niveau de phosphorylation du phosphatase and tensin homolog (PTEN) entraînant une baisse dans l'expression de la cycline D ce qui inhibe la prolifération cellulaire (figure 14) (Liu *et al.*, 2016 ; Xu et Arthur, 2016 ; Zhang *et al.*, 2014)

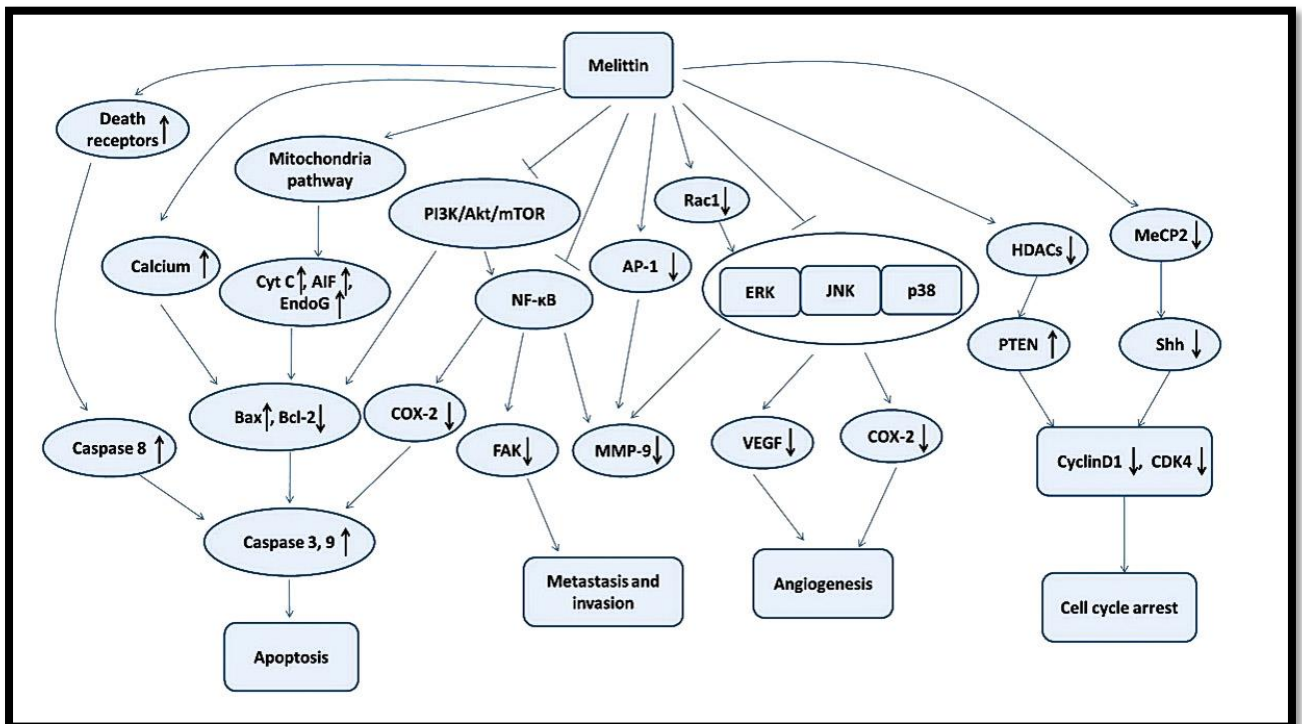


Figure 14: Rôle thérapeutique de la mélittine (composant majeur du venin d'abeilles) dans les maladies cancéreuses (Liu *et al.*, 2016).

4. Effets thérapeutiques du venin d'abeilles sur les maladies neuro-dégénératives

Les maladies neuro-dégénératives sont des pathologies qui affectent les neurones au niveau du cerveau. Le terme neuro-dégénérative est composé d'un préfixe « neuro » qui désigne les cellules nerveuses et « dégénérative » désignant dans le cas des tissus ou organes une perte de structure ou de fonction. Ces pathologies altèrent la communication entre les cellules cérébrales aboutissant à des troubles de mouvements, troubles de paroles et de mémoire (Berman et Bayati, 2018; Serge *et al.*, 2003).

4.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neuro-dégénérative qui se caractérise par l'accumulation des plaques séniles (PS), la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et la mort neuronale [7]. Les PS apparaissent suite à une agrégation au niveau de la matière grise du cerveau du peptide amyloïde β ($A\beta$). L' $A\beta$ se forme par des clivages du précurseur du peptide amyloïde (APP) sous l'action des enzymes β et γ sécrétase et s'échappe aux divers systèmes d'élimination et envahit les neurones du cortex cérébral puis s'attaque à ceux de l'hippocampe. La DNF est provoquée par une hyperphosphorylation des protéines Tau induite par l'agrégation de l' $A\beta$ (figure 15) (Pasteur, 2013).

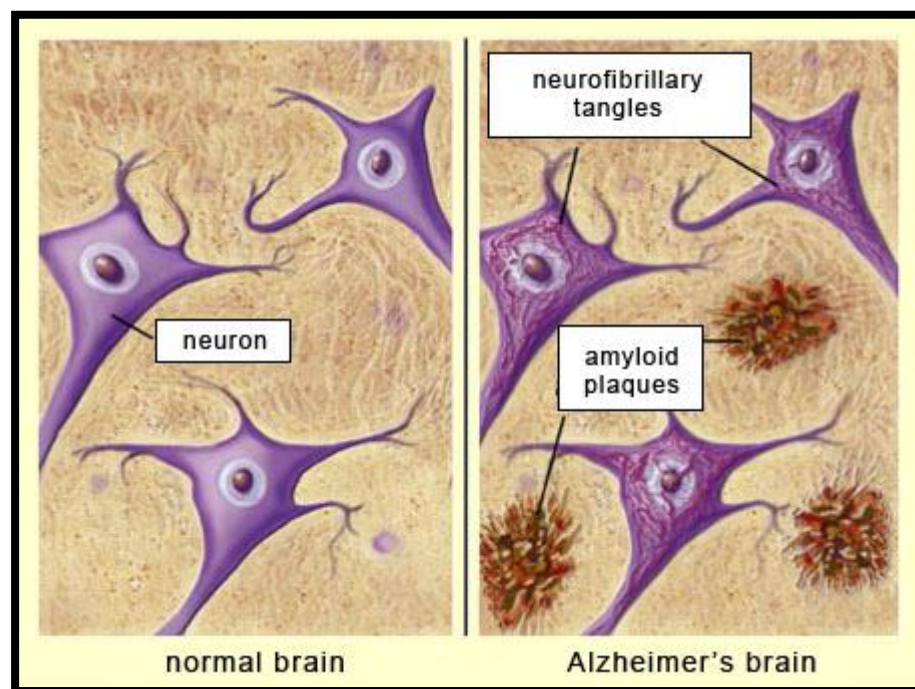


Figure 15 : Une illustration montrant la formation des PS et la DNF [8].

L' $A\beta$ est considéré comme un initiateur potentiel d'une neuro-inflammation caractéristique de la MA. L' $A\beta$ possède un effet indirect sur les cellules microgliales et les astrocytes en activant les facteurs de transcription $NF\kappa B$ et AP-1, ce qui induit la sécrétion du $TNF\alpha$, IL-6 et la MCP-1, ainsi que d'autres enzymes LOX et la COX qui provoquent la libération des médiateurs pro-inflammatoires tels que : les leucotriènes, PGE2 et les thromboxanes (Pasteur, 2013).

Le venin d'abeilles a été suggéré comme un traitement alternatif pour la MA, principalement par ses deux majeurs composants la PLA2 et la mélattine

(Hossen *et al.*, 2016). Yeet ses collègues en 2016, ont analysé l'effet du PLA2 dans la MA sur des souris transgéniques 3xTg, ils ont trouvé que l'administration du PLA2 a réduit l'accumulation des A β et donc améliorer les fonctions cognitives (Ye *et al.*, 2016). La PLA2 peut également exercer une activité inhibitrice sur les cellules microgliales via la modulation des cellules Treg CD4+CD25+Foxp3+. La PLA2 augmente ainsi la phosphorylation des sérine/thréonine kinase (AKT) en favorisant la voie des PI3K/AKT nécessaire à la survie des neurones et inhibe la voie des MAPK/P38 (Jeong *et al.*, 2011).

La mélittine a prouvé une réduction dans l'expression des TNF α , IL-1 et IL-6 ce qui réduit l'intensité de la neuro-inflammation (Aufschnaiter *et al.*, 2020).

4.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) représente la deuxième maladie neuro-dégénérative après la MA, se caractérise par une mort cellulaire des neurones nigrostriés causant un déficit de la dopamine (DA) dans le *striatum* qui aboutit à un déséquilibre entre la DA et un autre neurotransmetteur l'acétylcholine (Ach) (Zeghibib, 2016).

L'administration du venin d'abeilles chez des souris modèles de la MP a été corrélé avec une inhibition des cellules gliales par les Treg CD4+CD25+Foxp3+, une diminution du taux de libération TNF α , ainsi que l'inhibition des enzymes COX-2 ce qui réduit la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. Le venin d'abeilles promeut l'activation de la voie PI3K/AKT qui favorise la survie cellulaire par une inhibition de l'expression des gènes Bax-Bcl-2 pour freiner le phénomène d'apoptose dans les neurones dopaminergiques. De plus, il a été démontré que l'apitoxine restaure la neurochimie normale du cerveau provoquant une élévation de la DA, par conséquent, une élévation dans la noradrénaline dont le phénomène n'est pas encore complètement compris (figure 16) (Awad *et al.*, 2017 ; Shulman *et al.*, 2002).

En effet, l'apamine contribue dans la transduction du signal entre les neurones via le blocage des canaux Sk ce qui préserve les neurones dopaminergiques. Ces neurones sont préservés aussi par l'inhibition des pompes NA/K-ATPase induite par la mélittine (figure 16) (Maurice *et al.*, 2015; Alvarez-Fischer *et al.*, 2013).

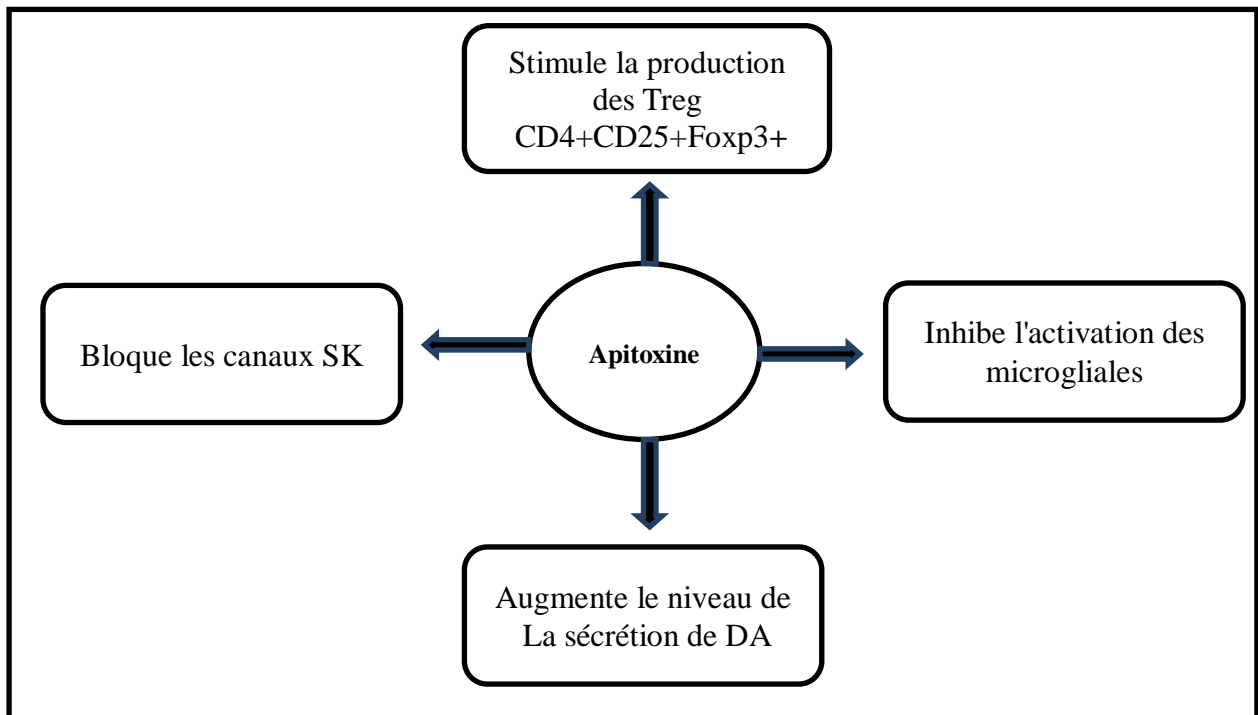


Figure 16 : Schéma représentant les mécanismes d'action de l'apitoxine dans la MP (Awad *et al.*, 2017).

5. Les futures approches de vaccination par le venin d'abeilles

Afin de préparer des vaccins à base cellulaire, les chercheurs tentent à utiliser la PLA2 comme un vecteur de liaison membranaire (Lee et Bae, 2016) pour augmenter l'efficacité des CPAs à présenter le peptide en se basant sur la perspective suggérée par Almunia et ses collaborateurs en 2013, qui consiste à utiliser la PLA2 histidine-34 remplacant with glutamine (PLA2-H34Q) qui a montré une faible immunogénicité (Almunia *et al.*, 2013).

En outre, des études récentes avaient émis l'hypothèse que l'induction des cellules Treg par la PLA2 pourrait améliorer les fonctions cognitives et réduire les caractéristiques pathologiques dans les maladies neuro-dégénératives. Dans le cas de la MA, le développement d'un vaccin à base de la PLA2 contre l'A β sans réponse inflammatoire indésirable, semble une approche thérapeutique prometteuse pour atténuer la progression de cette maladie (Baek *et al.*, 2018).

Conclusion

Conclusion

Ce n'est pas un secret pour personne que depuis des temps immémoriaux, l'homme essaie toujours de profiter de tout ce qui l'entoure dans la nature afin de satisfaire ses besoins quotidiens, en particulier en ce qui concerne les produits efficaces pour prévenir et traiter des diverses maladies auxquelles il est sensible. Et malgré le développement que l'industrie pharmaceutique a réalisé, nous assistons à une forte demande de traitement avec des substances naturelles, c'est ce que l'on appelle la médecine douce ou alternative dont la raison est simplement due aux caractéristiques thérapeutiques de ces produits naturels. Ainsi que, ce genre de produits naturels présente moins d'effets secondaires indésirables contrairement aux médicaments à base chimique. C'est pourquoi un nombre énorme des études et des recherches est mis en place dans ce contexte, incluant l'utilisation de l'abeille et des produits apicoles comme des sources thérapeutiques si efficaces.

Du fait que le venin d'abeilles est un conglomérat des substances bioactives, ayant à la fois des propriétés curatives ainsi que des effets allergiques. Dans cette étude on a tenté de mettre le point sur l'usage thérapeutique du venin d'abeilles et de ses composants, majoritairement la mélittine et la phospholipase 2, par l'étude de son impact sur le système immunitaire en montrant son effet réduisant de l'inflammation sévère dans la polyarthrite rhumatoïde, les affections dermatologiques ainsi que les affections virales telles que le SARS-Cov-2. En se basant sur les recherches et les expérimentations assez remarquables effectuées sur l'effet thérapeutique de l'apitoxine, on a trouvé qu'il a la capacité d'influencer des différents effecteurs de la réponse immunitaire notamment des voies de signalisation : de la réaction inflammatoire, l'induction de l'apoptose, la migration cellulaire...etc, ce qui indique l'efficacité du venin d'abeilles et ses composants dans le traitement de nombreuses maladies particulièrement: des différents types du cancers et des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Néanmoins, l'usage de l'apitoxine dans un but thérapeutique reste limité par tout éventuel antécédent allergique au venin et ces composants, la melittine et la phospholipase A2 en particulier, et par le respect des doses optimales afin d'éviter le déclenchement des réactions inflammatoires nocives.

Dans cette dernière décennie le venin d'abeilles et ses divers constituants désignent un foyer de recherche pour les scientifiques dont ils ont pu confirmer son effet curatif sur le système immunitaire. Cependant, les mécanismes d'action de plusieurs composants ayant des rôles thérapeutiques prouvés restent ambigus y compris l'adolapine, mast cell degranulationg

peptide et autres, ce qui nécessite encore des études approfondies sur le plan moléculaire du venin. Cela montre que la thérapie au venin d'abeilles et ses composants représentent une future révolution médicale.

Vue la pandémie mondiale du SARS-cov-2, notre travail s'orientait obligatoirement vers une recherche bibliographique, pour cette raison nous sommes persuadées que notre recherche mérite d'éventuelles poursuites. À cet effet, nous proposons d'approfondir cette étude par :

- Une recherche sur l'impact du venin d'abeilles sur les organes lymphoïdes du système immunitaire en effectuant des coupes histologiques.
- Mener une recherche moléculaire des composants moins étudiés du venin d'abeilles comme le mast cell degranulating, en utilisant les techniques de culture cellulaire afin de comprendre leur mécanisme d'action et pour les exploiter dans des buts thérapeutiques.
- La majorité des expérimentations sont faites sur des animaux autant que nous aspirons de réaliser des essais cliniques humains pour diminuer l'utilisation des drogues chimiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdjalil M., Kasmuri AR. Et Hadi H. (2017):** Stingless Bee Honey, the Natural Wound Healer. A Review. *Skin pharmacology and physiology*; 30: 66-75.
- Adelman JP., Maylie J. Et Sah P. (2012):** Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: form and function. *Annu Rev Physiol*; 74: 245-269.
- AitAbderrahim L., Taïbi K., AitAbderrahim N., Boussaid M., Rios-Navarro C. Et Ruiz-Saurí A. (2019):** Euphorbia honey and garlic: Biological activity and burn wound recovery. *Burns*; 45(7):1695-1706.
- Akiyama I., Yoshino O., Osuga Y., Shi J., Takamura M., Harada M. Et al. (2014):** The role of bone morphogenetic protein 6 in accumulation and regulation of neutrophils in the human ovary. *Reproductive Sciences*; 21(6): 772–777.
- Almunia C., Bretaudeau M., Held G., Babon A., Marchetti C., Castelli FA. Et al. (2013):** Bee venom phospholipase A2, a good “chauffeur” for delivering tumor antigen to the MHC I and MHC II peptide-loading compartments of the dendritic cells: The case of NY-ESO-1. *PLoS one*; 8(6): e67645- e67671.
- Alvarez-Fischer D., Noelker C., Vulinović F., Grünwald A., Chevarin C., Klein C. Et al. (2013):** Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PloS one*; 8(4): e61700-e61708.
- Arnoux I. (2014):** Rôles et caractérisation de la microglie dans le développement du néocortexsomato sensoriel de la souris. Thèse doctorale, Université René Descartes, Paris; 217p.
- Aufschnaiter A., Kohler V., Khalifa S., Abd El-Wahed A., Du M., El-Seedi H. Et al. (2020):** Apitoxin and Its Components against Cancer, Neurodegeneration and Rheumatoid Arthritis: Limitations and Possibilities. *Toxins (Basel)*; 12(2): 66-80.
- Awad K., Abushouk A I., AbdelKarim A H., Mohammed M., Negida A. Et Shalash A S. (2017):** Bee venom for the treatment of Parkinson’s disease: How far is it possible?. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 91: 295–302.
- Baek H., Lee C J., Choi D B., Kim N S., Kim Y S., Ye Y J. Et al. (2018):** Bee venom phospholipase A2 ameliorates Alzheimer's disease pathology in $A\beta$ vaccination treatment without inducing neuro-inflammation in a 3xTg-AD mouse model. *Scientific reports*; 8(1):17369-17380.

- Bailey M. (2012):** Evolution of the immune system at geological and local scales. *Current opinion in HIV and AIDS*; 7(3): 214–220.
- Blanchoin L., Boujemaa-Paterski R., Sykes C. Et Plastino J. (2014):** Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. *Physiological reviews*; 94(1): 235–263.
- Ballot-Flurin C. (2019):** L'apithérapie: Découvrez les bienfaits des produits de la ruche pour votre santé: L'origine des produits dans la ruche et leur sens pour les abeilles. Paris, Saint-Germain. Edition Eyrolles;160p.
- Banks B E., Dempsey C E., Vernon C A., Warner J A. Et Yamey J. (1990):** Anti-inflammatory activity of bee venom peptide 401 (mast cell degranulating peptide) and compound 48/80 results from mast cell degranulation in vivo. *British journal of pharmacology*; 99(2): 350–354.
- Baron R. (2001):** L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences* ; 17 : 1260 - 1269.
- Bellik Y. (2015):** Bee Venom: Its Potential Use in Alternative Medicine. *Anti-Infective Agents*; 13(1): 1-14.
- Berman T. Et Bayati A. (2018):** What are Neurodegenerative Diseases and How Do They Affect the Brain?. *Front. Young Minds*; 6:70-76.
- Bordon K C F., Wiezel G A., Amorim F G. Et Arantes E C. (2015):** Arthropod venom Hyaluronidases: biochemical properties and potential applications in medicine and biotechnology. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*; 21:43-54.
- Brännström M., Mayrhofer G. Et Robertson SA. (1993):** Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biology of reproduction*; 48(2): 277–286.
- Brunelle M. (2003):** Expression et régulation de la cyclo-oxygénase-2 dans les cellules mammaires canines normales et néoplasiques in vitro. Mémoire en vue de l'obtention du grade Maître des sciences (M. Sc.), université de Montréal, France; 89p.
- Chaplin D D. (2010):** Overview of the immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 125(2): 3–23.
- Chen L.,Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J. Et al. (2018):** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*; 9(6): 7204-7218.

Cherniack EP. Et Govorushko S. (2018): To bee or not to bee: The potential efficacy and safety of bee venom acupuncture in humans. *Toxicon*; 154: 74-78.

Cho HJ., Jeong YJ., Park KK., Park YY., Chung IK., Lee KG. Et al. (2010): Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF-kappaB-dependent mechanisms. *J Ethnopharmacol*; 127(3): 662-668.

Cho HJ., Kang JH., Kwak JY., Lee TS., Lee IS., Park NG. Et al. (2007): Ascofuranone suppresses PMA-mediated matrix metalloproteinase-9 gene activation through the Ras/Raf/MEK/ERK and Ap1 dependent mechanisms. *Carcinogenesis*; 28: 1104-1110.

Ch'ng ES. Et Tang TH. (2020): Anti-inflammatory properties of stingless bee honey may reduce the severity of pulmonary manifestations in COVID-19 infections?. *The Malaysian journal of medical sciences*; 27(3):150-152.

Cornara L., Biagi M., Xiao J. Et Burlando B. (2017): Therapeutic Properties Of bioactive Compounds From Different Honeybee Products. *Front Pharmacol*; 8: 412-422.

Czerkies M. Et Kwiatkowska K. (2014): Toll-Like receptors and their contribution to innate immunity: Focus on TLR4 activation by lipopolysaccharide. *Adv Cell Biol*; 4: 1–23.

De Mets R. (2015): Etude de la mécanotransduction : relation entre les forces de tractions cellulaires et la dynamique des intégrines. Thèse doctorale, Université de Grenoble, France ; 125p.

Duffy DM., Ko C., Jo M., Brannstrom M. Et Curry TE. (2019): Ovulation: Parallels with inflammatory processes. *Endocrine reviews*; 40(2): 369–416.

Elliott DE., Siddique SS. Et Weinstock JV. (2014): Innate immunity in disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 12(5): 749-755.

Eze OB., Nwodo OFC. Et Ogugua VN. (2016): Therapeutic effect of honey bee venom. *J Pharm Chem Biol Sci*; 4(1): 48-53.

Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. Et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*; 136(5):359–386.

Giorgi C., Baldassari F., Bononi A., Bonora M., De Marchi E., Marchi S. Et al. (2012): Mitochondrial Ca²⁺ and apoptosis. *Cell Calcium*; 52(1): 36–43.

- Hellner M., Winter D., Von Georgi R. Et Münstedt K. (2008):** Apitherapy: usage and experience in German beekeepers. *eCAM*; 5: 475- 479.
- Hong J., Lu X., Deng Z., Xiao S., Yuan B. Et Yang K. (2019):** How Melittin inserts into cell membrane: conformational changes, inter-peptide cooperation, and disturbance on the membrane. *Molecules*; 24(9):1775-1791.
- Hossen S., Shapla UM., Gan SH. Et Khalil I. (2016):** Impact of Bee Venom Enzymes on Diseases and Immune Responses. *Molecules*; 22(1): 25-40.
- Huh JE., Kang JW., Nam D., Baek YH., Choi DY., Park DS. Et al. (2012):** Melittin suppresses VEGF-A-induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-mediated MAPK signaling pathway. *Nat. Prod*; 75: 1922–1929.
- Huse M. (2017):** Mechanical forces in the immune system. *Nature reviews. Immunology*; 17(11): 679–690.
- Hwang D S., Kim S K. Et Bae H. (2015):** Therapeutic Effects of Bee Venom on Immunological and Neurological Diseases. *Toxins*; 7: 2413-2421.
- Ip SW., Liao SS., Lin SY., Lin JP., Yang JS., Lin ML. Et al. (2008):** The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo*; 22: 237–245.
- Iskratsch T., Wolfenson H. Et Sheetz M P. (2014):** Appreciating force and shape — the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nature reviews. Molecular cell biology*; 15: 825–833.
- Jacome-Galarza CE., Percin GI., Muller JT., Mass E., Lazarov T., Eitler J. Et al. (2019):** Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature*; 568(7753): 541–545.
- Jaipersad A S., Lip G Y., Silverman S. Et Shantsila E. (2014):** The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(1): 1–11.
- Janeway CA., Travers P., Wolport M. Et Shlomchik MJ. (2003):** Immunobiologie: concepts de base en immunologie. Paris, Bruxelles. Edition De Boeck; 782p.
- Jang MH., Shin MC., Lim S., Han SM., Park HJ., Shin I. Et al. (2003):** Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCI-H1299. *J Pharmacol Sci*; 91: 95 -104.

- Jeong J K., Moon M H., Bae B C., Lee Y J., Seol J W. Et Park S Y. (2011):** Bee venom phospholipase A2 prevents prion peptide induced-cell death in neuronal cells. *International journal of molecular medicine*; 28: 867-873.
- Jung S Y., Lee K W., Choi S M. Et Yang E J. (2015):** Bee venom protects against rotenone-induced cell death in NSC34 motor neuron cells. *Toxins*; 7: 3715–3726.
- Kim Y., Lee YW., Kim H. Et Chung D K. (2019):** Bee venom alleviates atopic dermatitis symptoms through the upregulation of decay-accelerating factor (DAF/CD55). *Toxins*; 11: 239-250.
- Kim S K., Park KY., Yoon WC., Park SH., Park K K., Yoo D H et al. (2011):** Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*; 78: 471–477.
- Kiraz Y., Adan A., Kartal Yandim M. Et Baran Y. (2016):** Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis. *Tumour Biol*; 37(7): 8471-8486.
- Kohno M., Horibe T., Ohara K., Ito S. Et Kawakami K. (2014):** The membrane-lytic peptides K8L9 and melittin enter cancer cells via receptor endocytosis following subcytotoxic exposure . *Chem Biol*; 21: 1522–1532.
- Larouche J., Sheoran S., Maruyama K. Et Martino MM. (2018):** Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care*; 7(7): 209–231.
- Laurent C. (2014):** L'abeille et le conseil à l'officine. Thèse doctorale, université de POITIERS, France;77p
- Lee G. Et Bae H. (2016):** Anti inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: detailed mecanisme of action and adverse effects. *Molecules*; 21(5):616 - 626.
- Lee KS., Kim BY., Yoon HJ., Choi YS. Et Jin BR. (2016):** Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities. *Dev Comp Immunol*; 63: 27-35.
- Lee WR., Pak SC. Et Park KK. (2015):** The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*; 7: 4758-4772.
- Lee WR., Pak SC. Et Park KK. (2015):** The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins (Basel)*; 7(11): 4758-4772.

- Legendre P. Et Corronc HL. (2014):** Microglial cells and development of the embryonic central nervous system. *MedSci*; 30(2): 147-152.
- Ley K., Laudanna C., Cybulsky M I. Et Nourshargh S. (2007):** Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology*; 7(9): 678–689.
- Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. Et al. (2020):** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*; 92(4): 424-432.
- Liu C., Ha O., Zhang Q., An J., Zhao J., Chen B. Et al.(2016):** Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment. *Cancer Chemo ther Pharmacol*; 78:1113–1130.
- Lu ZM., Xie F., Fu H., Liu MG., Cao FL., Hao J. Et al. (2008):** Roles of peripheral P2X and P2Y receptors in the development of melittin-induced nociception and hypersensitivity. *Neurochem Res*; 33(10): 2085-2091.
- Luo M. Et Guan JL. (2010):** Focal adhesion kinase: a prominent determinant in breast cancer initiation, progression and metastasis. *Cancer Letters*; 289(2):127-139.
- Mahdavian Delavary B., Van Der Veer WM., Van Egmond M., Niessen FB. Et Beelen RH. (2011):** Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*; 216 (7): 753-762.
- Male D., Brostoff J., Roth D B. Et Roitt I. (2007):** *Immunologie*. Edition Elsevier Masson, Paris ; 586p.
- Marshall J S., Warrington R., Watson W. Et Kim H L. (2018):** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 14(2): 49-63.
- Mathieu M., Forquet F. Et Blanc D. (2009):** Auto-immunité et maladies: clés de compréhension: Présentation du système immunitaire. France, Paris. 1^{ère} édition; 67p.
- Maurice N., Deltheil T., Melon C., Degos B., Murre C., Amalric M. Et al. (2015):** Bee Venom alleviates motor deficits and modulates the transfer of cortical information through the basal ganglia in rat models of Parkinson's Disease. *PloS one*; 10(11): e0142838-e0142855.
- Memariani H., Memariani M., Moravvej H. EtShahidi-Dadras M. (2019):** Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; 39(1): 5-17.

- Michel Y., McIntyre M., Ginglinger H., Ollert M., Cifuentes L., Blank S. Et al. (2012):**The putative serine protease inhibitor Api m 6 from *Apis mellifera* venom: recombinant and structural evaluation. *JInvestigAllergolClinImmunol*; 22(7): 476-484.
- Moreno M. Et Giralt E. (2015):** Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*; 7(4):1126-1150.
- Nejash A. Et Kula J. (2016):** Bee Venom and Its Therapeutic Values: A Review. *Advances in Life Science and Technology*; 44: 18-22.
- Nicholson L B. (2016):** The immune system. *Essays in biochemistry*; 60(3): 275-301.
- Parham P. (2003) :** Le système immunitaire : élément du système immunitaire et leurs rôles protecteurs. Paris, Bruxelles. Edition De Boeck; 407 p.
- Park MH., Choi MS., Kwak DH., OhKW., Yoon DY., Han SB. Et al. (2011):** Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF- κ B. *The Prostate*; 71: 801- 812.
- Park JH., Jeong YJ., Park KK., Cho HJ., Chung IK., Min KS. Et al. (2010):** Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF- κ B and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol. Cells*; 29: 209-215.
- Pasteur L. (2013) :** La maladie d'Alzheimer : Intérêts des molécules d'origine naturelle. Thèse doctorale, université Toulouse III Paul Sabatier, France; 113p.
- Premratanachai P. Et Chanchao C. (2014):** Review of the anti-cancer activities of bee products. *Asian Pac J Trop Biomed*; 4(5): 337-344.
- Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E., Torres-Romero JC., Arana-Argáez V., Lara-Riegos J. Et al. (2019):** Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in oncology*;9: 1370-1391.
- Rady I., Siddiqui IA., Rady M. Et Mukhtar H. (2017):** Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett*; 402: 16-31.
- Reemst K., Noctor CS., Lucassen PJ. Et Hol EM. (2016):** The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Front. Hum. Neurosci*; 10: 566-593.

Régent M. (2011): La migration des cellules et leur sensibilité aux propriétés physiques de la matrice extracellulaire: rôle d'ICAP-1, un régulateur des intégrines et de la contractilité. Thèse doctorale, université de Grenoble, France; 215p.

Rodrigues M., Kosaric N., Bonham CA. Et Geoffrey CG. (2019): Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*; 99: 665–706.

Saleh A. (2017) : Impact de la matrice extracellulaire sur la migration des cellules souches de glioblastome : un modèle tridimensionnel de culture et une nouvelle stratégie thérapeutique. Thèse doctorale, université de Montpellier, France ; 263p.

Samel M., Vija H., Kurvet I., Künnis-Beres K., Trummal K., Subbi J. Et al. (2013): Interactions of PLA₂-s from *Vipera lebetina*, *Vipera berus berus* and *Naja naja oxiana* Venom with Platelets, Bacterial and Cancer Cells. *Toxins*; 5(2):203-223.

Sattler S. (2017): The role of the immune system beyond the fight against infection. *AdvExp Med Biol*; 1003: 3-14

Scully C., Georgakopoulou E A. Et Hassona Y. (2017): The Immune System: Basis of so much Health and Disease: 3. Adaptive Immunity. *Dental update*; 44(4): 322–327.

Segura E. Et Amigorena S. (2014) : les cellules dendritiques inflammatoires. *médecine science* ; 30(1): 64–68.

Şenel E. Et Demir E. (2018): Bibliometric analysis of apitherapy in complementary medicine literature between 1980 and 2016. *Complementary Therapies in Clinical Practice*; 31: 47-52.

Serge P., Miquel V. Et Vernice JL. (2003): Series introduction: neurodegeneration: what is it and where are we?. *J Clin Invest* ; 111(1): 3–10.

Shin J M., Jeong YJ., Cho HJ., Park K K., Chung I K., Lee I K. Et al. (2013): Melittin suppresses HIF-1 α /VEGF expression through inhibition of ERK and mTOR/p70S6K pathway in human cervical carcinoma cells. *PloS one*; 8(7): e69380- e69388.

Shulman LM., Wen X., Weiner W J., Bateman D., Minagar A., Duncan R. Et al. (2002): Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 17(4): 799–802.

- Son D J., Lee J W., Lee Y H., Song H S., Lee C K. Et Hong J T. (2007):** Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*; 115: 246–270.
- Stuhlmeier KM. (2007):** Intermediates and the release of reactive oxygen the transcription of proinflammatory genes activation of NF- κ B, instead they activate neither NF- κ B-p50-DNA interactions nor the *Apis Mellifera* venom and melittin block. *J Immunol*; 179: 655-664.
- Takeuchi O. Et Akira S. (2010):** Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*; 140: 805–820.
- Tevlin R., McArdle A., Chan CK., Pluvinage J., Walmsley GG., WeardaT. Et al. (2014):** Osteoclast derivation from mouse bone marrow. *Journal of Visualized Experiments J Vis Exp*; (93): 52056-52061.
- Uehara S., Udagawa N. Et Kobayashi Y. (2018):** Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts. *Cell Mol Life Sci*; 75(20): 3683–3692.
- Wang D. Et DuBois RN. (2004):** Cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 regulates the angiogenic switch. *PNAS*; 101(2):415–416.
- Wehbe R., Frangieh J., Rima M., El Obeid D., Sabatier JM. Et Fajloun Z. (2019):** Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules*; 24: 2997-3007.
- Wu J., Yan S., Zhao J. Et Ye Y. (2014):** Barbs Facilitate the Helical Penetration of Honeybee (*Apis mellifera ligustica*) Stingers. *Plos one*; 9(8): e103823- e103828.
- Xu W. Et Arthur MC. (2016):** Cell Cycle Regulation and Melanoma. *Current oncology reports*; 18(6): 34-45.
- Yang W., Hu FL. Et Xu XF. (2020):** Bee venom and SARS-CoV-2. *Toxicon*; 181: 69-70.
- Yang J., Lee KS., Kim BY., Choi YS., Yoon HJ., Jia J. Et al. (2017):** Anti-fibrinolytic and anti-microbial activities of a serine protease inhibitor from honeybee (*Apis cerana*) venom. *Comp Bio chem Physiol C Toxicol Pharmacol*; 201:11-18.

Yazdanpanah F., Hamblin M R. Et Rezaei N. (2020): The immune system and COVID-19: friend or foe?. *Life science*; 256: 117900-117905.

Ye M., Chung H S., Lee C., Yoon M S., Yu A R., Kim J S. Et al. (2016): Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of neuro inflammation*; 13:10-22.

Yin J., ValinKL. DixonML. Et Leavenworth JW. (2017): The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and cancer. *J Immunol Res*; 2017: 5150678 - 5150689.

Zeghib N. (2016): Synthèse de nouveaux inducteurs chimiques de la maladie de Parkinson Etude relation structure-activité. Thèse doctorale, Université Paris Est, France ; 335p.

Zhang Y. (2015): Why do we study animal toxins ?. *Zoological Research*; 36(4): 183-222.

Zhang S., Liu Y., Ye Y., Wang XR., Lin LT., Xiao LY. Et al. (2018): Bee venom therapy: potential mechanisms and therapeutic applications. *Official Journal of the International Society on Toxinology*; 148: 64-73.

Zhang H., Zhao B., Huang C., Meng XM., Bian EB. Et Li J. (2014): Melittin restores PTEN expression by down-regulating HDAC2 in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *PLoS One*; 9(5): e95520- e95531.

Zhu H., Rhee JW., Cheng P., Waliany S., Chang A., Witteles. Et al. (2020): Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *CurrCardiol Rep*; 22(5): 32 -40.

Ziai MR., Russek S., Wang HC., Beer B. Et Blume AJ. (1990): Mast cell degranulating peptide: a multi-functional neurotoxin. *J Pharm Pharmacol*; 42(7): 457-461.

Webographie

- [1] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279364/>. (Consulté le 14/07/2020).
- [2] : <https://slideplayer.fr/slide/12726677/> (Consulté le 25/07/ 2020).
- [3]: <https://johnsonpestcontrol.com>. (Consulté le 15/04/2020).
- [4]: <https://blog.mieletvertus.com/secrets-therapie-venin-abeille/> (Consulté le 13/07/ 2020).
- [5]:<https://abeilledesouss.com/produit/collecteur-electronique-de-venin-dabeilles/> (Consulté le 15/04/2020).
- [6]:<http://vevebm.free.fr/Les%20pros/Apitherapie/venin/venin.html> (Consulté le 20/04/2020).
- [7]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>. (Consulté le 10/08/2020).
- [8]: https://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz.html.(Consulté le 10/08/2020).

Résumé

Résumé

Le venin est l'arme de défense ultime des abeilles, il est sécrété par des glandes abdominales. C'est un liquide translucide composé d'eaux et d'un complexe varié de la matière sèche bioactive.

A nos jours, le venin d'abeilles extrait de l'*Apis mellifera* est devenu une source intéressante pour la fabrication de puissantes drogues naturelles dépourvues d'effets indésirables. Il se constitue de multiples molécules actives ayant un potentiel prometteur dans la modulation et la stimulation du système immunitaire. Certains composants du venin sont bien étudiés, tandis que, d'autres constituants nécessitent encore plus de recherches.

Nous nous sommes intéressées dans ce travail par l'évaluation de l'effet du venin d'abeilles sur le système immunitaire et son utilisation dans la thérapie de multiples maladies. D'après l'analyse approfondie des résultats obtenus suite à la recherche que nous avons effectuée, nous avons trouvé que l'apitoxine agit sur la modulation des voies de signalisations correspondantes qui interviennent dans le développement des tumeurs et des effecteurs de la réponse immunitaire lors de l'inflammation. Ces recherches ont prouvé que le venin d'abeilles joue un rôle curatif dans la polyarthrite rhumatoïde, les affections dermatologiques le SARS-cov-2, les maladies cancéreuses, la maladie d'Alzheimer ainsi que la maladie de parkinson.

Mots clés : venin d'abeilles, apitoxine, *Apis mellifera*, système immunitaire, effet thérapeutique.

Abstract

Venom is bees' ultimate weapon of defense, secreted by abdominal glands. It is a translucent liquid composed of water and a varied complex of bioactive dry matter.

In the last decades, bee venom extracted from honeybee *Apis mellifera* has become an important source for natural drugs design with fewer side effects. It contains several active molecules that have an advantageous immune-stimulant and immune-modulatory effect on the immune system. Some of its compounds are well studied, however, other ones still need more intensive researches.

We focused in this paper on the evaluation of the bee venom's effect on the immune system and its therapeutic use concerning multiple illnesses. Based on the in-depth analysis of the results obtained from our research, we have found that bee venom modulates the corresponding signaling pathways that take place in the tumor development, as well as the effectors of the immune response during the inflammation. These researches have proved that bee venom has a crucial role on rheumatoid arthritis, dermatological affections, SARS-cov-2, cancer diseases, Alzheimer's diseases and Parkinson's diseases.

Key words: bee venom, apitoxin, *Apis mellifera*, immune system, therapeutic potential.

ملخص

إن سم النحل يعتبر الوسيلة الأنجع التي تعتمد عليها النحلة في الدفاع، وهو عبارة عن سائل شفاف اللون يتم فرزه داخل غدد على مستوى البطن، يتكون أساسا من الماء بالإضافة إلى مركب من المواد الجافة المتنوعة و الفعالة بيولوجيا.

خلال الحقبة الأخيرة، سم النحل المستخلص من *Apis mellifera* بات يعد مصدرا مهما لإنتاج أدوية طبيعية فعالة بدون أضرار جانبية. يحوي سم النحل خليط من العناصر الفعالة التي تؤثر على الجهاز المناعي، منها ما تم دراسته بشكل دقيق، بينما لا تزال بعض العناصر مبهمة تتطلب المزيد من الأبحاث المكثفة.

قمنا هي هذا العمل بالتركيز على تقييم مفعول سم النحل على الجهاز المناعي فيما يخص استعمالاته العلاجية في العديد من الأمراض. بناء على الدراسة الدقيقة التي قمنا بإجرائها و النتائج التي توصلنا إليها خلال هذا البحث، توصلنا إلى أن سم النحل يؤثر على آليات الإتصال الخلوي التي تلعب دورا في تطور الأورام بالإضافة إلى تأثيره على عناصر الإستجابة المناعية خلال التفاعل الإلتهابي. قد أثبتت هذه الدراسات أن سم النحل يلعب دورا علاجيا فعالا في كل من: التهاب المفاصل الروماتويدي، الإصابات الجلدية ، سارس كوفيد2، الأمراض السرطانية، مرض الزهايمر فضلا عن مرض باركنسون.

الكلمات الدالة: سم النحل، *Apismellifera*، الجهاز المناعي، الخصائص العلاجية.