



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Microbiologie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
BERNAOUI Bouchra **SMAIL Maroua**

.... 2020

Etude de l'activité antibactérienne du venin de scorpion

Jury

Mme. Imene MERZOUGUI	MCB	Université de Biskra	Président
M. Abdelhamid MOUSSI	Pr	Université de Biskra	Rapporteur
M. Fateh GUEMMAZ	MAA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019 - 2020

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH, le tout puissant, qui nous a donné la volonté, la santé, la patience et le courage pour la réalisation de ce travail.

On exprime d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur Pr. MOUSSI ABDEALHAMID pour l'honneur qu'il nous a fait de nous encadrer, pour son soutien, son attention, ses bons conseils. Pour tout cela on tient à lui exprimer toute notre gratitude.

Nous adressons nos plus vifs remerciements aux les membres du jury qu'ont accepté d'évaluer ce travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements au Dr. DERRADJI YACINE pour son temps précieux et pour son aide au laboratoire pour extraire le venin de scorpion.

Nos sincères remerciements vont également à tous les ingénieurs de laboratoire du département de sciences de la nature et de la vie – BISKRA.

Dédicace

A ma chère maman, mon amie, ma confidente, ma force, qui m'encourage toujours dans ma vie et son soutien tout au long des années d'étude. Tu représentes beaucoup pour moi, Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Que dieu te donne longue vie et te protège pour moi.

A mon cher père, qui a été et sera toujours un exemple pour moi par ses qualités humaines, son honnêteté et sa responsabilité. Mon héros même si je ne le dis pas toujours, saches que mon cœur est rempli d'amour pour toi.

A mes sœurs Lamia et Ferial et mon frère Mohammad, je vous remercie pour tous, que dieu vous préserve pour moi. Que je les souhaite le succès et le bonheur.

A ma binôme Maroua qui m'a supporté toute au long de notre travail au laboratoire et en rédaction.

Je clos ces remerciements en dédiant ce travail au peu d'amies que j'ai eues la chance d'avoir à mes côtés, qui m'ont soutenue tout au long de ces années (Maroua, Ghania, Kenza) et à qui je souhaite beaucoup de bonheur, réussite et bonne santé.

Bouchra

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents MOHAMED et SALIMA, source de mon bonheur et le secret de mon succès, qui sont toujours me soutenir et m'encouragé ;

À mes frères et mes sœurs : FOUAD, SMAIL, SOUFIANE, FATIMA, MANEL et SAFA ;

À mes neveux IYAD et ANAS et mes nièces AMANI, DJENA et ASSIL ;

À toute la famille SMAIL et la famille CHEGAR ;

À mon cher binôme BOUCHRA avec qui j'ai partagé mes bons moments, sans oublier sa famille ;

À mes chères amies ASMA, NADJAH, ZAKIA ;

À mes enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon cursus universitaire ;

À tous mes collègues de la promotion 2020 microbiologie appliquée.

Maroua

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Table des matières

Liste des tableaux I

Liste des figures..... II

Liste des abréviations III

Introduction 1

Première partie : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. GENERALITES SUR LE SCORPION ET SON VENIN

1.1. Scorpions 3

1.1.1. Définition 3

1.1.2. Classification..... 3

1.1.3. Morphologie générale 4

1.1.4. Glandes venimeuses 4

1.2. Epidémiologie de l'envenimation scorpionique en Algérie..... 4

1.3. Venins 6

1.3.1. Composition chimique et le mode d'action 6

1.3.2. Toxines du venin..... 7

1.3.3. Propriétés physicochimiques de venin..... 7

1.3.4. Propriétés microbiologiques de venin..... 7

1.3.5. Propriétés pharmacologiques de venin 8

1.4. Conséquences cliniques de l'envenimation..... 8

Chapitre 2. ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

2.1. Les microorganismes et l'acquisition de résistance aux antimicrobiens 10

2.2. Peptides antimicrobiens (PAM ou AMP) 10

2.2.1. Origines..... 10

2.2.2. Mécanismes d'action 11

2.2.3. PAM du venin de scorpion 11

2.2.3.1. Activité antibactérienne 11

2.2.3.2. Activité antifongique..... 12

2.2.3.3. Activité antivirale 12

Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Matériel.....	14
3.1.1. Matériel biologique	14
3.1.1.1. Scorpion	14
3.1.1.2. Venin	14
3.1.1.3. Souches bactériennes testées.....	14
a. Gram positive	14
b. Gram négative.....	15
3.2. Méthodes.....	17
3.2.1. Technique d'extraction de venin	17
3.2.1.1. Extraction par stimulation électrique	18
3.2.1.2. Purification et stérilisation.....	18
3.2.1.3. Dosage des protéines.....	18
3.2.3. Tests d'activité antimicrobienne du venin d' <i>Androctonus australis hector</i>	18
3.2.3.1. Méthode de diffusion sur agar	19
3.2.3.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice	19
3.2.3.3. Etude de l'effet du venin sur <i>Bacillus cereus</i> par microscopie électronique....	20

Chapitre 4. RESULTATS ET DISCUSSION

4.1. Résultats	21
4.1.1. Activité antibactérienne du venin	21
4.1.2. Concentration minimale bactéricide (CMI)	21
4.1.2.1. Souche <i>Bacillus cereus</i>	22
4.1.2.2. Souche <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922.....	22
4.1.2.3. Souche <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23
4.1.2.4. Souche <i>Micrococcus sp</i>	23
4.1.2.5. Les souches bactériennes résistantes.....	24
4.1.3. Effet du venin d'Aah sur la morphologie de <i>Bacillus cereus</i>	25
4.2. Discussion générale.....	27
Conclusion	29
Bibliographie	30
Annexes	
Résumés	

Liste des tableaux

Tableau 1. Les différentes espèces de scorpions répertoriées en Algérie (Sadine, 2018)	5
Tableau 2. Les principaux symptômes cliniques et gradation des envenimations scorpioniques (Krifi <i>et al.</i> , 1998).	9
Tableau 3. Les caractères morphologiques et biochimiques des bactéries testées (Avril <i>et al.</i> , 1992 ; Grosjean <i>et al.</i> , 2011)	17

Liste des figures

Figure 1. Principales familles de scorpions ; seuls les représentants des <i>Buthidés</i> sont dangereux pour l'homme (Goyffon et Chippaux, 1990).....	3
Figure 2. Structure de scorpion (site web 1)	4
Figure 3. Répartition géographique des scorpions (Goyffon et Chippaux, 1990).	5
Figure 4. Photo d' <i>Androctonus australis</i> (Goyffon et Billiald, 2007).	13
Figure 5. Sur la gauche, le processus d'extraction du venin de scorpion ; Sur la droite l'appareil de stimulation électrique	18
Figure 6. Activité antibactérienne du venin d' <i>Androctonus australis hector</i> vis-à-vis les souches bactériennes testées par la méthode de diffusion en milieu solide	21
Figure 7. Activité antimicrobienne du venin (concentrations CMI) d' <i>Androctonus australis hector</i>	22
Figure 8. Microscopie électronique à transmission de <i>Bacillus cereus</i> colorés négativement traités ou non traités avec du venin d' <i>Androctonus australis hector</i> . (A) Contrôle négatif ; <i>Bacillus cereus</i> non traité. (B) <i>Bacillus cereus</i> incubé avec du venin à une concentration de 150 mg / mL pendant 10 h (Zerouti <i>et al.</i> , 2019).	25

Liste des abréviations

- Aah** : *Androctonus australis Hector*
- ACIP** : Advisory Committee on Immunization Practices
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AMP** : Antimicrobial peptide
- ARN** : Acide ribonucléique
- ASB** : Albumine de sérum bovin
- ATCC** : American Type Culture Collection
- BLSE** : Béta lactamase à spectre étendu
- CMI** : Concentration minimale inhibitrice
- CL** : Concentration létale
- DO** : Densité optique
- ERV** : Les entérocoques résistants à la vancomycine
- ELISA** : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- LM** : Laboratory of Mycology
- MDR** : Multidrug Resistant Bacteria
- MET** : Microscopie électronique à transmission
- NDBP** : Non Disulfide-Bridged Peptides
- OAP** : Oedème Aigu du Poumon
- PAM** : Peptide antimicrobien
- pH** : potentiel Hydrogène
- pI** : potentiel Ionique
- PBS** : Phosphate Buffered Saline
- RIA** : Radio Immuno Assay
- SARM** : *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline

SARP : *Staphylococcus aureus* résistants à la pénicilline

UFC : Unité formant colonie

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Introduction

Les infections bactériennes représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde entier et sont considérées comme une lourde charge sanitaire pour la population humaine mondiale (Kraker *et al.* 2011). La découverte des antibiotiques au siècle dernier a révolutionné la médecine et a permis à l'humanité, pour la première fois dans l'histoire, de gérer avec succès les maladies infectieuses causées par des agents pathogènes microbiens (Davies et Davies, 2010).

Malheureusement, et en raison de la surutilisation et de la mauvaise utilisation excessives des antibiotiques, une proportion importante de micro-organismes pathogènes a acquis la capacité de résister aux antibiotiques qui sont traditionnellement utilisés pour le traitement des infections humaines (Kutateladze et Adamia, 2010 ; Leung *et al.*, 2011). Cette situation impose une pression énorme à la communauté médicale pour identifier de nouveaux agents capables d'éradiquer les souches de bactéries multirésistantes et les infections liées aux biofilms (Almaaytah *et al.*, 2014).

Actuellement, il a été constaté que de nombreux composants, en particulier les peptides, issus du venin de nombreux animaux ont une activité antibactérienne remarquable, en conséquence, ces molécules ont attiré l'attention de nombreux groupes de chercheurs qui se sont penchés sur la possibilité de les employer comme thérapie complémentaire en médecine (Fratini *et al.*, 2017).

Le venin des scorpions est bien plus qu'un outil de prédation ou de défense ; avec son arsenal biochimique, il représente une partie essentielle de leurs caractéristiques écophysiologiques et peut donc jouer un rôle important dans les relations environnementales des scorpions (Laraba-Djebari *et al.*, 2015). Cette importance se reflète dans la remarquable diversité de ses composants qui contiennent une biomolécule variée comme des mucoprotéines, des enzymes, des lipides, des sels inorganiques, des nucléotides, des amines biogènes et des polypeptides (Banerjee *et al.*, 2018).

La biodiversité et la spécificité des venins et toxines de scorpion en font une source unique de pistes et de modèles à partir desquels de nouveaux agents thérapeutiques sont développés. Comme ils sont composés d'un certain nombre de toxines, ils sont capables d'exercer plusieurs activités chimiques et biologiques tout en présentant un large éventail de

caractéristiques liées à la pharmacodynamique, à la toxicité et à la pharmacocinétique (Petricevich, 2010).

Androctonus australis est l'espèce la plus dangereuse d'Algérie (Hammoudi-Triki *et al.* 2004). Le venin de cette espèce est riche en neurotoxines de faible masse moléculaire de haute diffusibilité et a généralement un grand volume de distribution qui atteint leurs cibles tissulaires rapidement après l'envenimation (Ismail et Abd-Elsalam, 1988 ; Calderon-Aranda *et al.*, 1999).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail de recherche, dont le but principal est d'étudier et d'évaluer l'activité biologique de venin de scorpion *Androctonus australis* sur de quelques souches bactériennes.

Dans la première partie de la présente étude, nous présentons une synthèse bibliographique qui regroupe deux chapitres, dont le premier est consacré aux généralités sur les scorpions et le deuxième chapitre concerne l'activité antimicrobienne de venin des scorpions.

Quant à la deuxième partie, il s'agit d'une partie pratique et son but est de rechercher et d'étudier l'activité antibactérienne du venin d'*Androctonus australis*.

Partie
Bibliographique

Chapitre 1

Généralités sur le scorpion et son venin

1.1. Scorpions

1.1.1. Définition

Les scorpions sont des arachnides présents dans toutes les régions chaudes ou tempérées du monde. Moins de 1500 espèces réparties en 18 familles sont décrites, ce qui est très peu pour des arthropodes. Une des caractéristiques de ce groupe est un taux d'endémisme extrêmement élevé avec très peu d'espèces possédant une grande aire de répartition (Dacquin, 2019).

Ce sont des invertébrés venimeux, nocturnes, pourvus d'exosquelette chitineux articulé qui les protège et leur confère une résistance aux conditions les plus extrêmes des écosystèmes (Vachon, 1952).

En général, les scorpions vivent en groupe (Vachon, 1952). On les trouve dans des habitats divers : sous les pierres, les rochers, les écorces d'arbres et les vieilles constructions. Ils cherchent les coins obscurs où ils creusent des terriers (Geoffery *et al.*, 2003 ; Ismail, 2003). Par contre certains scorpions affectent le voisinage des habitations, se placent entre les draps, dans les chaussures, dans les cuisines et les salles de bains (Pinkston et Wright, 2001).

1.1.2. Classification

Le scorpion appartient à l'embranchement des arthropodes, sous embranchement des chélicérates, classe des arachnides, ordre des scorpions, avec deux sous ordres ; les Buthoïdes (Famille des *Buthidae*) et les Chactoïdes (six Famille) (Goyffon et Chippaux, 1990 ; Martin-Eauclaire *et al.*, 1999).

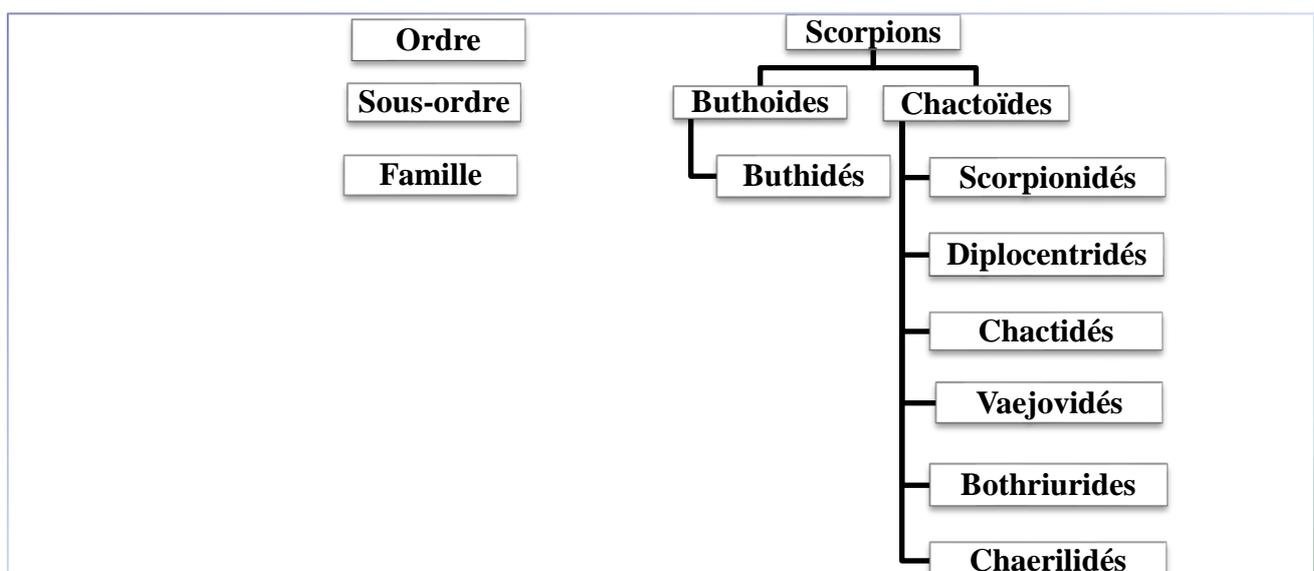


Figure 1. Principales familles de scorpions ; seuls les représentants des *Buthidés* sont dangereux pour l'homme (Goyffon et Chippaux, 1990).

1.1.3. Morphologie générale

La morphologie du scorpion est un peu variée (fig. 2). Le corps du scorpion est formé d'un squelette externe ou cuticule, divisé en trois parties : le prosoma ou céphalothorax, le mesosoma dénommé abdomen ou pré abdomen et le métasoma appelé queue ou post abdomen. La réunion des deux premiers éléments constitue le tronc par opposition à la queue. A ce corps s'ajoutent les appendices et un appareil venimeux (Lharmis, 2009).

En général, les scorpions adultes ne dépassent pas 25 cm, en particulier ceux de l'Afrique du Nord, variant entre 2 et 12 cm (Vachon, 1952).

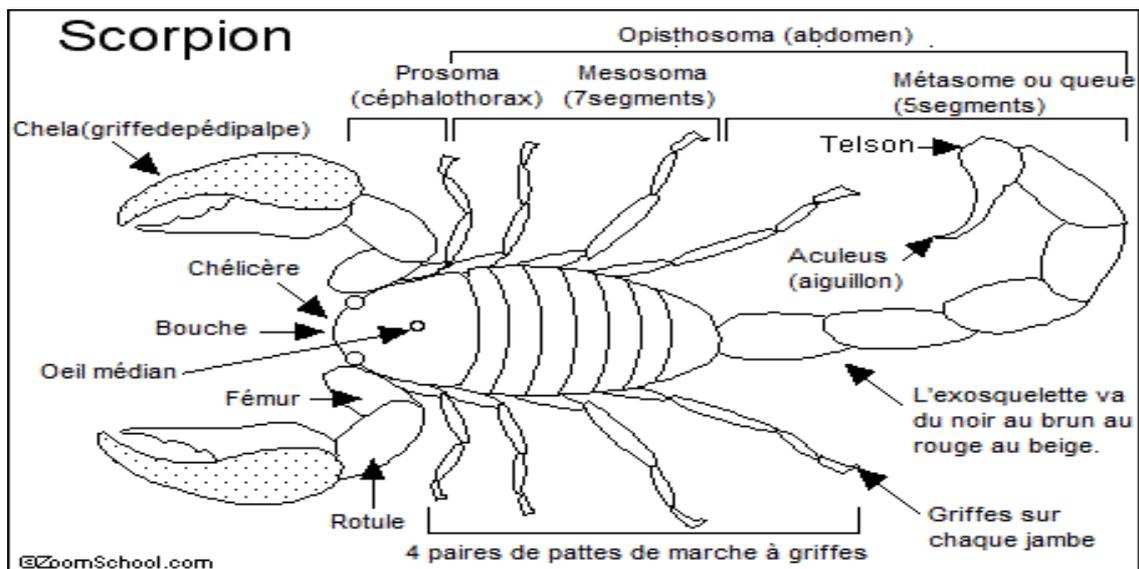


Figure 2. Structure de scorpion (site web 1).

1.1.4. Glandes venimeuses

Elles contiennent deux glandes accolées pourvues chacune d'un fin canal excréteur situé à l'intérieur d'un aiguillon fin et recourbé et s'abouchant à un orifice de sortie sub-terminal par où s'évacue leur contenu (Goyffon et Billiald, 2007).

1.2. Epidémiologie de l'envenimation scorpionique en Algérie

On rencontre les scorpions entre les 50° de latitude Nord et Sud, dans des biotopes très variés, jusqu'à 3 000 m d'altitude et davantage (fig. 3). Partout où vivent des scorpions, il existe un ou plusieurs représentants des Buthoïdes, ce qui signifie que partout où vivent des scorpions. En pratique, les espèces de scorpions dangereuses vivent en zone tropicale, à l'exception de deux vastes territoires, Madagascar et l'Australie (Goyffon et Chippaux, 1990).

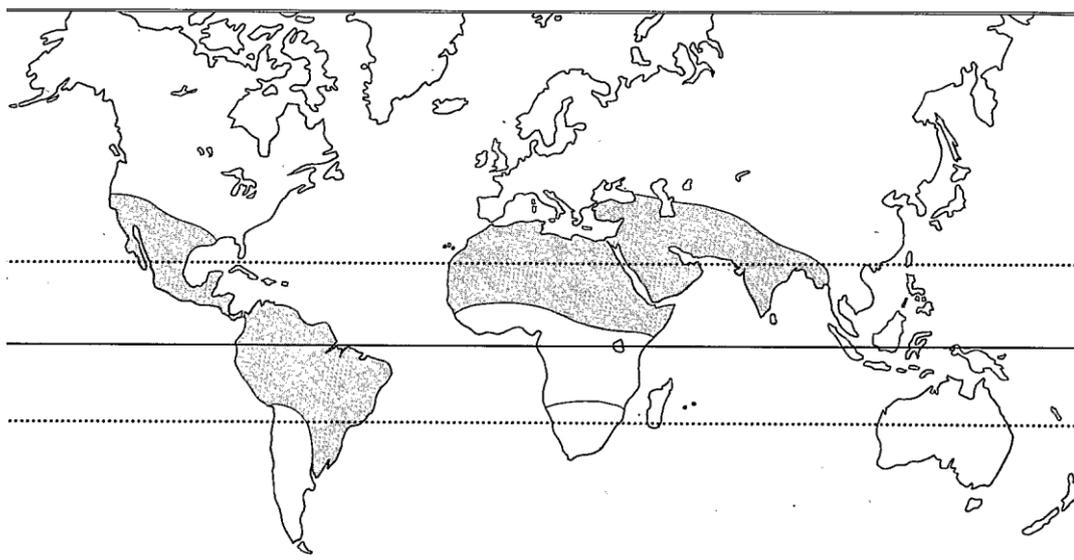


Figure 3. Répartition géographique des scorpions (Goyffon et Chippaux, 1990).

En Algérie, le scorpionisme représente l'un des problèmes de santé publique les plus importants, en particulier dans les régions du sud et les Hauts Plateaux. Chaque année, plus de 50 000 piqûres de scorpion sont enregistrées. Par exemple, entre 1996 et 2017, l'Institut National de la Santé Publique (INSP) a dénombré plus d'un million de cas confirmés de piqûres de scorpion, dont 1 647 décès. Le nombre annuel de piqûres de scorpion enregistrées dans la wilaya de Biskra représente environ 14% des cas enregistrés annuellement au niveau national (Selmane et L'Hadj, 2016 ; Khezzani *et al.*, 2019).

Sur le territoire national algérien, 39 espèces et 14 genres de scorpions sont répertoriés (tab. 1) et regroupés en 3 familles : Buthidae, Chactidae (Euscorpidae) et Scorpionidae ont été répertoriés (Sadine, 2018).

Tableau 1. Les différentes espèces de scorpions répertoriées en Algérie (Sadine, 2018).

Famille	Genre	Espèce
Buthidae (Simon, 1880)	<i>Androctonus</i> (Ehrenberg, 1828)	<i>A. amoreuxi</i> (Audouin, 1826)
		<i>A. australis</i> (Linnaeus, 1758)
		<i>A. aeneas</i> (Koch, 1839)
		<i>A. eburneus</i> (Pallary, 1928)
		<i>A. hoggarensis</i> (Pallary, 1929)
	<i>Buthacus</i> (Birula, 1908)	<i>B. ahaggar</i> (Lourenço, Kourim et Sadine, 2017)
		<i>B. algerianus</i> (Lourenço, 2006)
		<i>B. arenicola</i> (Simon, 1885)
		<i>B. armasi</i> (Lourenço, 2013)
		<i>B. birulai</i> (Lourenço, 2006)
		<i>B. elmenia</i> (Lourenço et Sadine, 2017)

		<i>B. foleyi</i> (Vachon, 1948)
		<i>B. samiae</i> (Lourenço et Sadine, 2015)
		<i>B. spinatus</i> (Lourenço, Bissati et Sadine, 2016)
	<i>Butheoloides</i> (Hirst, 1925)	<i>B. schwendingeri</i> (Lourenço, 2002)
	<i>Buthiscus</i> (Birula, 1905)	<i>B. bicalcaratus</i> (Birula, 1905)
	<i>Buthus</i> (Leach, 1815)	<i>B. aures</i> (Lourenço et Sadine 2016)
		<i>B. paris</i> (C. L. Koch, 1839)
		<i>B. pusillus</i> (Lourenço, 2013)
		<i>B. saharicus</i> (Sadine, Bissati et Lourenço, 2016)
		<i>B. tassili</i> (Lourenço, 2002)
		<i>B. boussadi</i> (sadine, 2018)
		<i>B. tunetatus</i> (Herbst, 1800)
	<i>Cicileus</i> (Vachon, 1948)	<i>C. exilis</i> (Pallary, 1928)
		<i>C. hoggarensis</i> (Lourenço et Rossi, 2015)
		<i>C. montanus</i> (Lourenço et Rossi, 2015)
	<i>Compsobuthus</i> (Vachon, 1949)	<i>C. tassili</i> (Lourenço, 2010)
	<i>Hottentotta</i> (Birula, 1908)	<i>H. franzwernerii</i> (Birula, 1914)
		<i>H. gentili</i> (Pallary, 1924)
		<i>H. hoggarensis</i> (Lourenço et Leguin, 2014)
	<i>Lissothus</i> (Vachon, 1948)	<i>L. chaambi</i> (Lourenço et Sadine, 2014)
	<i>Leiurus</i> (Ehrenberg, 1828)	<i>L. hoggarensis</i> (Lourenço, Kourim et Sadine, 2018)
	<i>Orthochirus</i> (Karsch, 1891)	<i>O.tassili</i> (Lourenço et Leguin, 2011)
	<i>Pseudolissothus</i> (Lourenço, 2001)	<i>P. pusillus</i> (Lourenço, 2001)
Euscorpiidae (Laurie, 1896)	<i>Euscorpius</i> (Thorell, 1876)	<i>E. italicus</i> (Herbst, 1800)
		<i>E. flavicaudis</i> (De Geer, 1778)
		<i>E. galitae</i> (Caporiacco, 1950)
Scorpionidae (Latreille, 1802)	<i>Scorpio</i> (Linnaeus, 1758)	<i>S. punicus</i> (Fet, 2000)
		<i>S. tassili</i> (Lourenço et Rossi, 2016)

1.3. Venins

1.3.1. Composition chimique et le mode d'action

Le venin se compose de mucopolysaccharides, d'oligopeptides, des nucléotides, des amines biogènes (sérotonine, l'histamine), d'inhibiteurs de protéase, d'acides aminés et d'autres composés organiques de faibles activités enzymatique (à l'exception de la hyaluronidase) et essentiellement des protéines de faible poids appelées peptides neurotoxiques. Ces neurotoxines amplifient l'excitabilité des cellules nerveuses et

musculaires déclenchant ainsi une cascade des perturbations hémodynamiques, inflammatoire, métaboliques et histologiques. En effet, les venins de scorpion provoquent des altérations tissulaires au niveau de différents organes (foie, cœur, pancréas, reins, appareil génital et poumons) plus ou moins graves selon l'espèce de scorpion, la dose et la voie d'injection du venin (Hammoudi-Triki *et al.*, 2008 ; Bahloul *et al.*, 2017).

1.3.2. Toxines du venin

Deux groupes de peptides et/ou toxines peuvent être différenciés dans le venin des scorpions dangereux pour les mammifères : celles à chaîne courte, environ 29 à 41 acides aminés, et celles à chaîne longue, entre 60 et 76 acides aminés. Jusqu'à présent, toutes les toxines dont la structure tridimensionnelle a été déterminée possèdent un noyau commun composé d'une topologie $\beta\alpha\beta\beta$ (feuille β , hélice α , feuille β , feuille β) avec des boucles à séquence hautement variable pour les connecter. Trois ponts disulfures stabilisent ce repliement. Elles possèdent un poids moléculaire entre 6 500 et 8 000 Dalton (Florent, 2012).

Plus de 50 neurotoxines de scorpion ont été identifiées, on distingue :

- Les toxines agissant sur les canaux sodiques, ils sont les responsables quasi exclusives de la symptomatologie de l'envenimation.
- Les toxines agissant sur les canaux potassiques.
- Les toxines agissant sur les canaux calciques.
- Les toxines agissant sur les canaux chloriques (Lharmis, 2009).

Les toxines les plus mortelles pour les Mammifères par voie périphérique modulent les canaux sodium activés par le voltage (Na_v), c'est-à-dire les protéines membranaires responsables du transit des ions sodium. Ces toxines, dites toxines «alpha», sont responsables de 90% de l'activité létale des venins des *A. australis* et *A. mauretanicus* (Abbas *et al.*, 2008).

1.3.3. Propriétés physicochimiques de venin

C'est un liquide limpide, d'aspect légèrement opalescent. Il a une densité voisine à l'eau, avec un pH légèrement acide. Le venin résiste à 90 minutes de chauffage à 90°C, mais sa toxicité disparaît à 100°C au bout de 90 minutes (Baino, 2013).

1.3.4. Propriétés microbiologiques de venin

Le scorpion a un système immunitaire inné qui lui permet de résister aux infections microbiennes, ce qui a révélé qu'il existe différents peptides antimicrobiens dans le scorpion. Différentes toxines ont été isolées du venin de scorpion, qui à une activité antimicrobienne,

comme BmKn1 et BmKn2. BmKn2 inhibe la croissance des bactéries (Tobassum *et al.*, 2018).

1.3.5. Propriétés pharmacologiques de venin

L'utilisation des techniques Radioimmunologiques (RIA) et immunoenzymatiques (ELISA) pour évaluer la toxicocinétique du venin lors des envenimations expérimentales, effectuées sur plusieurs modèles animaux et par différentes voies d'injection, montre que le venin se caractérise par une diffusion rapide à partir du site de piqûre vers les compartiments vasculaires et tissulaires avec une demi-vie de distribution de 4 à 7 minutes, alors que son élimination est relativement lente (Ismail *et al.*, 1980 ; Hammoudi-Triki et Laraba-Djebari, 2003 ; Sevcik *et al.*, 2004).

Les études pharmacologiques du venin de scorpion confirment la relation entre l'évolution des symptômes de l'envenimation et le profil toxicocinétique ; la distribution rapide des toxines traduit l'apparition des manifestations cliniques immédiatement quelques minutes après la piqûre. Une bonne corrélation a été observée entre l'intensité de la symptomatologie et la concentration des toxines dans le sérum des patients envenimés. D'un autre côté, l'accumulation de ces toxines au niveau des poumons et le cœur explique la dysfonction cardiaque et l'insuffisance respiratoire à l'origine de l'œdème pulmonaire, complication fréquente, observé dans les cas les plus graves (Devaux *et al.*, 2004 ; Hammoudi-Triki *et al.*, 2007).

1.4. Conséquences cliniques de l'envenimation

Les signes cliniques de l'envenimation du scorpion sont extrêmement divers. Ils dépendent de l'espèce du scorpion et de l'âge, du poids et de la santé de la victime (Devaux *et al.*, 2004).

L'évolution de l'envenimation est rapide, après une phase de latence d'une à deux heures pendant lesquelles le seul signe clinique est la vive douleur manifestée par le patient (Goyffon et Billiald, 2007). La classification des manifestations cliniques en fonction de l'augmentation de la gravité (tab. 2) a été proposée en 1998 lors de la réunion des Instituts Pasteur et Instituts Associés (ACIP) (Krifi *et al.*, 1998).

Tableau 2. Les principaux symptômes cliniques et gradation des envenimations scorpioniques (Krifi *et al.*, 1998).

Gradation	Principaux symptômes
Grade I	<p>Signes locaux : douleur, fourmillement</p> <p>Signes généraux : irritabilité, agitation/obnubilation</p>
Grade II	<p>Signes locaux : douleur, fourmillement</p> <p>Signes généraux : irritabilité, agitation/obnubilation, sueur, diarrhées, vomissement/nausées, hyper salivation, ballonnement gastrique, extrémités froides, fièvre/frissonnement, dysrégulation thermique.</p> <p>Signes cardiovasculaires : hypertension, hypotension, tachycardie.</p> <p>Signes respiratoires : cyanose</p> <p>Signes neuromusculaires : priapisme</p>
Grade III	<p>Signes locaux : douleur, fourmillement</p> <p>Signes généraux : irritabilité, agitation/obnubilation, sueur, diarrhées, vomissement/nausées, hyper salivation, ballonnement gastrique, extrémités froides, fièvre/frissonnement, dysrégulation thermique.</p> <p>Signes cardiovasculaires : hypertension, hypotension, tachycardie, bradycardie, hypertrophie auriculaire, fibrillation auriculaire et ventriculaire, trouble de la conduction, choc.</p> <p>Signes respiratoires : cyanose, polypnée, dyspnée, mousse aux lèvres, râles crépitant, sécrétion bronchique, arrêt respiratoire, OAP.</p> <p>Signes neuromusculaires : priapisme, hyperexcitabilité, nystagmus, hémiplégie, prostration, convulsions, troubles de la conscience, coma.</p>

Chapitre 2

Activité antimicrobienne

2.1. Les microorganismes et l'acquisition de résistance aux antimicrobiens

La résistance aux antibiotiques, par mutation ou acquisition de gènes portés par des éléments génétiques mobiles, peut entraîner, pour une bactérie, une moindre compétitivité. Il existe deux mécanismes de résistance : Une résistance naturelle et une résistance acquise. La résistance naturelle, portée par le chromosome, est un caractère d'espèce qui touche toutes les souches microbiennes appartenant au même genre, par exemple la résistance naturelle des entérobactéries aux macrolides (Kempf et Zeitouni, 2012).

La résistance acquise suite des mutations est un phénomène qui se développe lentement, alors que celle résultant de l'acquisition de nouveaux gènes se produit plus rapidement et est donc un phénomène plus répandu, pour un même antibiotique, il existe plus d'une façon pour une bactérie de devenir résistante. Aussi, il est de plus en plus fréquent qu'une bactérie devienne résistante plusieurs antibiotiques à la fois (résistance multiple) (Larivière, 2002).

L'utilisation abusive des antimicrobiens en médecine humaine est l'un des facteurs favorisant la progression de phénomène de résistance, ceci en sélectionnant les populations microbiennes résistantes qui ont été les seuls à survivre et à se multiplier dans les environnements traités, c'est le cas des bactéries multirésistantes responsables d'infections nosocomiales tels que : Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les bactéries bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) (Guerin *et al.*, 2010).

2.2. Peptides antimicrobiens (PAM ou AMP)

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont des polypeptides codés par des gènes et synthétisés par voie ribosomique. Ils ont généralement les caractéristiques communes suivantes : petit peptide (30-60 acide aminé), fortement cationique (pI8.9-10.7), thermostable (100°C, 15 min), aucune solidité du médicament et aucun effet sur la cellule eucaryote. Les PAM naturelles ont été isolées et caractérisées à partir d'organismes pratiquement tous vivants, allant des procaryotes aux humains (Yanmei *et al.*, 2012).

2.2.1. Origines

Les PAM peuvent être généralement classés en quatre groupes selon leurs origines. Ils proviennent d'insectes, d'autres animaux, de synthèse et de micro-organismes génétiquement modifiés. À ce jour, plus de 1500 ampères d'origines différentes ont été signalés (Guaní-Guerra *et al.*, 2010).

2.2.2. Mécanismes d'action

Le mécanisme des activités antimicrobiennes des PAM a été étudié pour certains peptides sélectionnés, les fonctions de ces peptides varient de la perméabilisation membranaire aux actions sur un ensemble de molécules cibles intracellulaires, y compris les activités immuno- modulatrices (Maróti *et al.*, 2011).

Les peptides peuvent perturber la membrane, entraînant une lyse cellulaire, ou, alternativement, une interaction membranaire peut conduire à la formation de pores transitoires et au transport de peptides à l'intérieur de la cellule, les mettant en contact avec des cibles intracellulaires (Yang *et al.*, 2011).

2.2.3. PAM du venin de scorpion

Plusieurs PAM dérivées du scorpion seront définies comme α -helical free-cysteine peptides qui modifient la structure de la membrane cellulaire (Ehret-Sabatier *et al.*, 1996). Ces peptides sont classés en fonction de leur activité en peptides à :

2.2.3.1. Activité antibactérienne

Le venin de scorpion brut a montré une activité antibactérienne différente selon l'espèce de scorpion dont le venin a été extrait (Samy *et al.*, 2007 ; Ahmed *et al.*, 2012 ; Erdes, *et al.*, 2014 ; Uawonggul *et al.*, 2014).

Le venin brut de *Hottentotta hottentotta* (scorpion terrestre africain) et de *Buthus martensii* Karsch (scorpion rouge chinois) s'est révélé inefficace contre toutes les bactéries testées, à l'exception de *Staphylococcus aureus* et *Enterobacter aerogenes*, avec des zones d'inhibition respectivement 15.4 ± 0.89 mm et 16.6 ± 0.89 mm (Samy *et al.*, 2007).

En revanche, le venin de *Leirus abdullahbayrami* (scorpion jaune) et d'*Heterometrus laoticus* (scorpion géant de la forêt noire) a inhibé la croissance de toutes les bactéries testées (Erdes *et al.*, 2014 ; Uawonggul *et al.*, 2014). Le venin extrait de *Heterometrus xanthopus* (scorpion géant des forêts) a montré une bonne activité antibactérienne, à l'exception des souches de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* (Ahmed *et al.*, 2012).

Almaaytah *et al.* (2012) ont rapporté que deux NDBP (Non Disulfide-Bridged Peptides) provenant du venin du scorpion *A. amoreuxi* nommé AamAP1 et -2 présentait un large spectre d'activité antimicrobienne contre une bactérie à Gram positif *Staphylococcus aureus*, *E. coli* à Gram négatif et *Candida albicans* à des concentrations comprises entre 20 et 150 mM. Dans cette plage de concentration, les deux peptides ont produit des degrés d'hémolyse importants.

Le peptide IsCT, isolé du venin de *Opisthacanthus madascariensis* (scorpion africain), était plus efficace contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus* (en particulier les souches de SARM) et les souches de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes (Dai *et al.*, 2002 ; Lee *et al.*, 2004 ; Lim *et al.*, 2006).

Ces exemples montrent que les PAM de scorpion naturel peuvent représenter de bons candidats pour le développement de nouveaux médicaments antimicrobiens (Ortiz *et al.*, 2015).

2.2.3.2. Activité antifongique

Le TistH (*Tityusstigmurus* Hypotensin), un peptide déduit du transcriptome de la glande à venin de *T. stigmurus* et ayant une structure en hélice a prédominante, a montré une activité modérée contre *C. albicans* LM-108 et le champignon filamenteux *Trichophyton rubrum*, avec une inhibition de la croissance à une concentration de 1024 µg/mL. En revanche, ce peptide a présenté une activité plus importante (CMI 128 µg/mL) contre *C. albicans* LM-106, *Candida tropicalis* ATCC 13308 et les souches *Aspergillus flavus* LM-247 et LM-26, champignons qui provoquent respectivement des infections buccales et vaginales, des candidoses et des allergies respiratoires (Machado *et al.* 2016).

2.2.3.3. Activité antivirale

Zabihollahi *et al.* (2016) ont découvert que le venin brut de *Hemiscorpius Lepturus* inhibait la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de 73% à la concentration de 200 µg/mL. Il a également inhibé les particules virales acellulaires dans un essai virucide, alors qu'il n'a montré aucune toxicité pour les cellules cibles dans un essai de prolifération. En outre, la fraction de phospholipases X1 purifiée de *H. lepturus* a inhibé environ 43,5 % de la réplication du VIH à 20 µg/mL.

Partie

Expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthodes

Notre travail est basé sur des notes de lecture de l'activité antibactérienne du venin de scorpion concernant l'étude de Zerouti *et al.* (2019) « La fraction non toxique du venin de scorpion réduit la croissance bactérienne et la réponse inflammatoire dans un modèle d'infection chez la souris ».

Zerouti *et al.* (2019) présente une étude sur l'activité antimicrobienne du venin brut et la fraction non toxique de venin d'*Androctonus australis hector* (fig. 4), où ils l'ont testé sur différentes souches bactériennes et fongiques, y compris des bactéries cliniques résistantes aux antibiotiques, et analysé son effet sur les cellules bactériennes. De plus, ils ont testé la partie active de la toxine dans un modèle d'infection de souris en utilisant la souche la plus sensible. Pour approfondir cette activité, le composant antibactérien de cette fraction a été purifié et analysé par un spectromètre de masse complété par une étude *in silico*.

Le but annoncé des auteurs est de confirmer l'activité du venin de scorpion en tant qu'antimicrobien, tout en testant l'efficacité de la fraction non toxique du venin de scorpion en tant qu'antibactérien.

Dans notre note de lecture, on s'intéressera seulement à l'activité antibactérienne de venin de scorpion, en comparant aussi avec d'autres études du même ordre.



Figure 4. Photo d'*Androctonus australis* (Goyffon et Billiald, 2007).

3.1. Matériel

3.1.1. Matériel biologique

3.1.1.1. Scorpion

Scorpion *Androctonus australis* est une grande espèce, pouvant mesurer plus de 10 cm, facile à reconnaître par sa queue la plus épaisse, de teinte jaune paille, avec des parties du corps (pinces et derniers anneaux de la queue) plus ou moins assombries. La sous espèce *Androctonus australis hector* est caractérisé par une couleur légèrement plus foncée des pinces, des deux derniers anneaux de la queue et du telson (Vachon, 1952).

Dans la région de Ouargla et El-Oued, *A. australis* est l'espèce la plus répandue, ayant une large répartition et particulièrement les habitations (Sadine, 2012), et aussi Biskra (Sadine et Bissati, 2015).

3.1.1.2. Venin

Les auteurs ont obtenu du venin de scorpion *Androctonus australis hector* par stimulation électrique à l'Institut Pasteur d'Algérie, auprès du Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté des Sciences Biologiques (USTHB, Alger, Algérie).

3.1.1.3. Souches bactériennes testées

Les auteurs ont testé l'activité antimicrobienne du venin d'*Androctonus australis hector* contre différentes souches de bactéries Gram-positives, Gram-négatives :

a. Gram positive

Six souches différentes ont été choisies sur la base de plusieurs caractères, dont les cliniques et de référence :

- *Staphylococcus aureus*

Cocci à Gram positif, disposés en grappes sur milieu solide, et par paires, chaînes courtes ou petits groupes dans des milieux fluides, non mobiles, poussent bien sur des milieux ordinaires, les colonies étant de couleur blanche, jaune ou dorée, présentes principalement sur les surfaces corporelles (Vollum *et al.*, 1970).

- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

Sont des bactéries Gram positif qui se présentent sous forme de diplocoques ou de coques en chaînettes. Ils sont anaérobies facultatifs, immobiles et dépourvus de capsule (Stucki *et al.*, 2014).

- ***Bacillus cereus***

Bâtonnets à Gram positif, formant souvent de longues chaînes de bacilles, généralement mobiles, produisent des spores rondes ou ovales résistantes à la chaleur, aérobies et facultativement anaérobies, poussent bien sur des milieux ordinaires, principalement des saprophytes provenant du sol, de l'eau, de la poussière, etc (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Micrococcus sp***

Cocci à Gram positif apparaissant par paires, quatre ou petites grappes, non mobiles, aérobies, poussent bien sur tous les milieux ordinaires, principalement les saprophytes dans l'air, la poussière, l'eau, le sol, etc (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Corynebacterium striatum***

Bâtonnets Gram positifs de contour irrégulier et coloration inégale, non acido-résistants, non sporiformes, généralement non mobiles, beaucoup sont des parasites de l'homme et des animaux (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Listeria monocytogenes***

Bacilles à Gram positif de forme régulière, courts, à bouts arrondis parfois. Ils sont non sporulés, non capsulés et mobiles par des flagelles péritriches. Ce sont des bactéries aéro-anaérobies facultatives, catalase positive, oxydase négative, glucose fermenté avec production d'acide lactique (Avril *et al.*, 1992).

b. Gram négative

- ***Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853***

Bacilles à Gram négatif, mobiles par une ciliature polaire, rarement immobiles, non sporulés, chimio-organotrophes avec un métabolisme strictement respiratoire, presque toujours oxydase (+) et catalase (+), caractérisés par la pluralité des substrats hydrocarbonés utilisés comme source de carbone et d'énergie, très répandues dans la nature, caractérisées par leur résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques (Avril *et al.*, 1992).

- ***Escherichia coli ATCC 25922***

Bâtonnets à Gram négatif, mobiles par les flagelles péritriches, poussent facilement sur tous les milieux ordinaires fermentent le lactose et autres sucres avec production de gaz, indole positif, ne peuvent pas utiliser le citrate comme seule source de carbone. Constamment présent dans le tractus intestinal de l'homme et des animaux (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Streptococcus pneumoniae***

Ce sont des cocci à Gram positif, sphériques ou ovoïdes, disposés en paire pour former des diplocoques et pouvant se présenter sous forme de chaînettes parfois longues, ils ne sporulent pas. Ils ne possèdent ni catalase, ni oxydase. Ils peuvent se développer en aérobiose, ont un métabolisme fermentatif et sont à considérer comme des anaérobies tolérant l'oxygène (Avril *et al.*, 1992).

- ***Serratia marcescens***

Bacilles à Gram négatif, mobile, par ciliature péritriche, asporulée et acapsulée se développe en aéro-anaérobie facultative, considérée comme pathogène opportuniste, elle touche le personnel hospitalier ou les patients au niveau de certaines muqueuses telles que le nez, la gorge et le tube digestif (Chouh *et al.*, 2019).

- ***Klebsiella pneumoniae***

Bâtonnets non mobiles à Gram négatif, généralement capsulés, fermentent une variété de sucres avec production de gaz, trouvés dans le sol et l'eau, également dans les voies intestinales et respiratoires de l'homme (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Proteus mirabilis* (BLSE+)**

Bâtonnets mobiles à Gram négatif, fermentent divers sucres (mais pas le lactose) avec production de gaz, décomposent très rapidement l'urée en ammoniac. Habitant normal de l'intestin de l'homme et des animaux, peut être associé à des infections chroniques (Vollum *et al.*, 1970).

- ***Acinetobacter baumannii* (BLSE+)**

Diplobacilles à Gram négatif, souvent polymorphes avec des formes allongées filamenteuses, bactérie ubiquitaire se trouve principalement dans le sol et l'eau (douée, marine), les eaux d'égout, isolée parfois dans le lait et les produits laitiers, dans les aliments. Elle est très fréquemment isolée chez l'homme : peau, salive, urine, conjonctive. Elle figure parmi les bactéries de la flore résidente normale du revêtement cutané (Avril *et al.*, 1992).

Tableau 3. Les caractères morphologiques et biochimiques des bactéries testées (Avril *et al.*, 1992 ; Grosjean *et al.*, 2011).

Les bactéries	Gram	Morphologie	Catalase	Oxydase	Mobilité
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	+	Coques en amas	+	-	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-	Bacilles	+	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	Bacilles fins	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	+	Coques	-	-	-
<i>S. aureus</i> résistante à la méthicilline (SARM) ATCC 43300	+	Coques	+	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	+	Bacilles	+	+	+
<i>Micrococcus sp</i>	+	Coques	+	+	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	Diplocoques lancéolés	-	-	-
<i>Corynebacterium striatum</i>	+	Bacilles de formes irrégulières à l'extrémité renflée, en paquets ou en palissades	+	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	Petits bacille réguliers	+	-	±
<i>Serratia marcescens</i>	-	Bacilles	+	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	Bacilles	+	-	+
<i>Proteus mirabilis</i> (BLSE+)	-	Bacilles	+	-	+
<i>Acinetobacter baumannii</i> (BLSE+)	-	Bacilles coccobacilles	+	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLSE+)	-	Bacilles	+	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (BLSE+)	-	Bacilles	+	+	+

3.2. Méthodes

3.2.1. Technique d'extraction de venin

Les auteurs n'ont pas extrait le venin, mais l'ont obtenu de l'Institut Pasteur d'Alger, mais généralement l'extraction se fait par la technique de stimulation électrique, comme ce que nous avons fait :

3.2.1.1. Extraction par stimulation électrique

On procède avec une stimulation électrique qui pousse l'animale à sécréter son venin. Cela ne permet d'obtenir à chaque fois qu'un peu moins de 0,5 mg de liquide en moyenne, où le scorpion est placé sur deux plaques d'aluminium mouillées, un courant électrique de 12 volts est ensuite passé. Le venin est récupéré dans des tubes Eppendorf qui ont été pesé avant et après la récupération de venin (fig. 5).

3.2.1.2. Purification et stérilisation

Selon les auteurs le venin a été dissous dans de l'eau bidistillée stérile et centrifugé à 1000 g pendant 10 min ; le surnageant a été filtré à travers des membranes stérilisantes (0,45 µm), puis conservé à -20 °C jusqu'à l'utilisation.

3.2.1.3. Dosage des protéines

Selon les auteurs, la teneur en protéines du venin a été déterminée selon la méthode de Bradford (Bradford, 1976) ; cette méthode colorimétrique implique la fixation du colorant bleu brillant G-250 de Coomassie avec des protéines. Ce dernier, couplé aux protéines, absorbe au maximum à 595 nm. Les concentrations protéiques sont directement proportionnelles à l'intensité de l'absorbance du réactif de Bradford, elles sont déterminées à partir d'une courbe étalon préalablement établie à l'aide de l'albumine de sérum bovin (ASB).

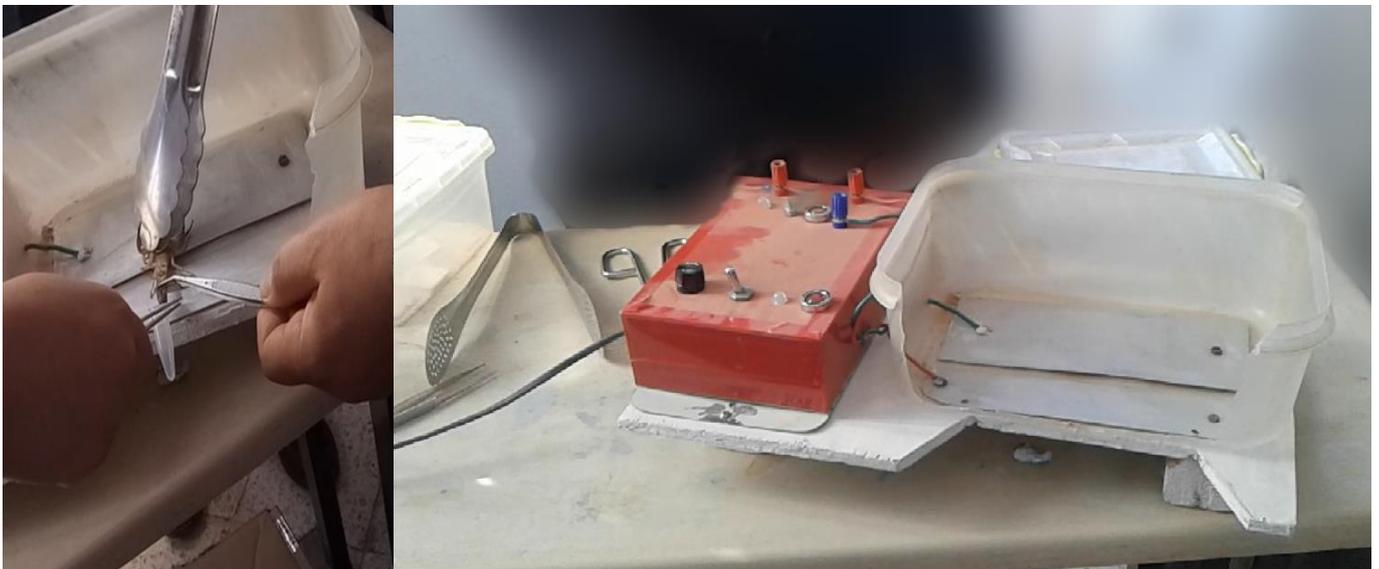


Figure 5. Sur la gauche, le processus d'extraction du venin de scorpion ; Sur la droite l'appareil de stimulation électrique.

3.2.3. Tests d'activité antimicrobienne du venin d'*Androctonus australis hector*

Il est existé plusieurs techniques et méthodes, la méthode utilisée par les auteurs est la diffusion sur agar.

3.2.3.1. Méthode de diffusion sur agar

L'activité antibactérienne de venin a été évaluée par la méthode de diffusion sur gélose décrite par Bauer *et al.* (1966), elle passe par les étapes suivantes :

a. Préparation de l'inoculum

Afin d'évaluer l'activité antibactérienne de venin, les repiquages ont été effectués pour chaque souche bactérienne en milieu solide. L'incubation a lieu à 37 °C pendant 24 h.

La revivification des différentes espèces bactériennes est faite dans bouillon nutritif puis incubé à 37 °C pendant 24 heures. Après incubation, les cultures sontensemencées dans des boîtes Pétrie contenant de la gélose nutritive et l'incubation se fait pendant 24 h à une température de 37 °C.

L'inoculum est préparé à partir des souches bactériennes de 18 heures. Des colonies de les bactéries à étudier ont été prélevées avec la pipette Pasteur et ont été introduites dans un tube contenant 10 ml d'eau physiologique en formant une suspension et la densité de cette suspension est ajustée à 0.5 Mc Ferland ce qui correspond à une charge bactérienne de 1 à 2.10^8 Unité formant Colonie (UFC).

b. Ensemencement et application des disques

La surface estensemencée par l'inoculum dilué à raison de 5.10^5 UFC/ml, des disques stériles imbibés par une solution du venin d'*Androctonus australis hector* à 150 µg/ml sont déposés et les disques d'antibiotiques sont utilisés comme des témoins positifs et les disques d'eau distillée sont utilisés comme des témoins négatifs. Les disques sont déposés sur la gélose à l'aide d'une pince flambée, en appuyant doucement sur chaque disque pour assurer un contact uniforme avec le milieu.

c. Incubation et lecture

L'incubation s'est faite à l'étuve à 37 °C pendant 24 heures, la lecture s'effectue en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition au tour du disque.

3.2.3.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'une molécule est définie comme la plus faible concentration du composé étudié pour laquelle le microorganisme testé ne montre aucune croissance visible après incubation. La détermination de la CMI est réalisée par la méthode de microdilution en milieu liquide (NCCLS, 2010).

Une plaque de culture cellulaire de microtitrage de 96 puits a été utilisée pour la croissance bactérienne dans un milieu de bouillon Muller–Hinton.

Chaque puits contenant 150 μ L d'inoculum bactérien (10^5 UFC / mL en phase exponentielle) a été exposé à différentes concentrations de venin d'*Androctonus australis hector* (25, 50, 75, 100, 125, 150, et 200 μ g/mL).

Les microplaques sont incubées à 37 °C pendant 24 heures, les CMI sont déterminées visuellement (absence de turbidité dans les puits) et la croissance est estimée par mesure de la densité optique à 600 nm (DO600 nm) à partir de 2 essais indépendants (Zerouti *et al.*, 2019).

3.2.3.3. Etude de l'effet du venin sur *Bacillus cereus* par microscopie électronique

Afin de visualiser tout changement morphologique qui a eu lieu dans les cellules bactériennes suite à leur exposition au venin ; Zerouti *et al.* (2019) incubée des cellules de *Bacillus cereus* en phase exponentielle (10^5 UFC / mL) dans du milieu bouillon Muller–Hinton en présence ou en l'absence de venin d'*Androctonus australis hector*.

Après une incubation de 10 h, les cellules ont été récoltées par centrifugation à 500 g pendant 8 min, puis lavées trois fois avec du phosphate tamponné-salin 0,1 M (PBS, pH 7,2). Les pastilles ont été déposées sur une poutre carbonée et colorées négativement avec 2 % (p/v) d'acétate d'uranyle.

La technique de coloration négative appliquée, elle comprend les étapes suivantes :

a. Préparation des grilles supports

Cette étape consiste à recouvrir les grilles par un film de collodion qui assure une bonne stabilité de l'échantillon et un bon étalement du colorant.

b. Préparation de l'échantillon

Une suspension microbienne est mise en culture en présence de venin à la CMI de la *Bacillus cereus*, un parallèle d'un témoin de croissance. Après incubation à 35 ± 2 °C pendant 10 heures, la suspension est centrifugée à 500 g pendant 8 minutes et le culot contenant les bactéries est récupéré puis resuspendus dans un tampon phosphate (pH 7.4, 0.1M).

c. Préparation de contrastant

Acétate d'uranyle à 0.2% préparé dans de l'eau désionisée et filtrée.

Coloration et observation : Une microgoutte de la suspension à étudier est déposée sur une grille pendant 1 minute ; puis la grille est immergée dans une goutte de contrastant durant 30 secondes suivi d'un lavage et un passage de 30 secondes dans une goutte d'eau désionisée.

Les grilles sont ensuite laissées à l'air pendant une nuit avant l'examen microscopique qu'été effectué à l'aide d'un microscope à transmission ZEISS EM 900 (Zeiss Inc., Jena, Allemagne).

Chapitre 4

Résultats et discussion

4.1. Résultats

4.1.1. Activité antibactérienne du venin

Lors d'un examen préliminaire des effets antimicrobiens du venin d'*Androctonus australis hector*, les auteurs ont testé et mesuré la zone d'inhibition à une concentration de 150 $\mu\text{g} / \text{ml}$ en utilisant des souches de bactéries standard, des isolats de souches cliniques et des agents pathogènes résistant aux antibiotiques (Fig. 6).

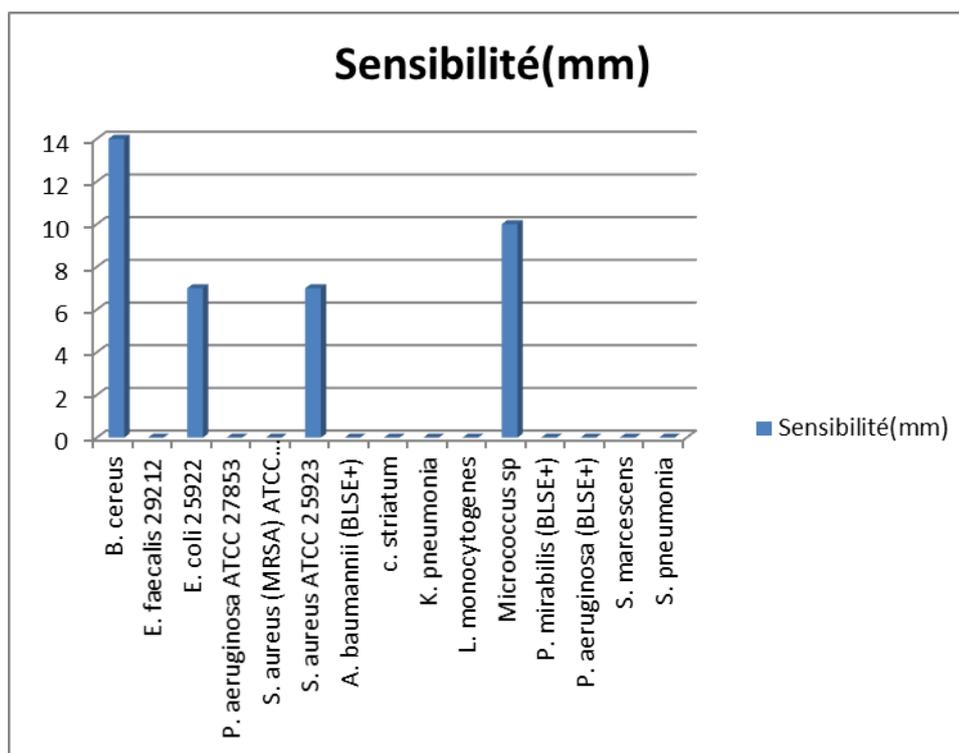


Figure 6. Activité antibactérienne du venin d'*Androctonus australis hector* vis-à-vis les souches bactériennes testées par la méthode de diffusion en milieu solide.

4.1.2. Concentration minimale bactéricide (CMI)

Une fois que les bactéries sensibles ont été déterminées par les auteurs, ils ont testé la CMI de ces souches par la méthode de microdilution en bouillon. Les données ont montré que le venin exerce une activité plus puissante contre *Bacillus cereus* avec une valeur de CMI de 75 $\mu\text{g} / \text{mL}$. *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus sp* ont été inhibés à une CMI de 125 $\mu\text{g} / \text{mL}$, tandis que *E. coli* ATCC 25922 a été inhibé à une concentration plus élevée de 150 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (fig. 7).

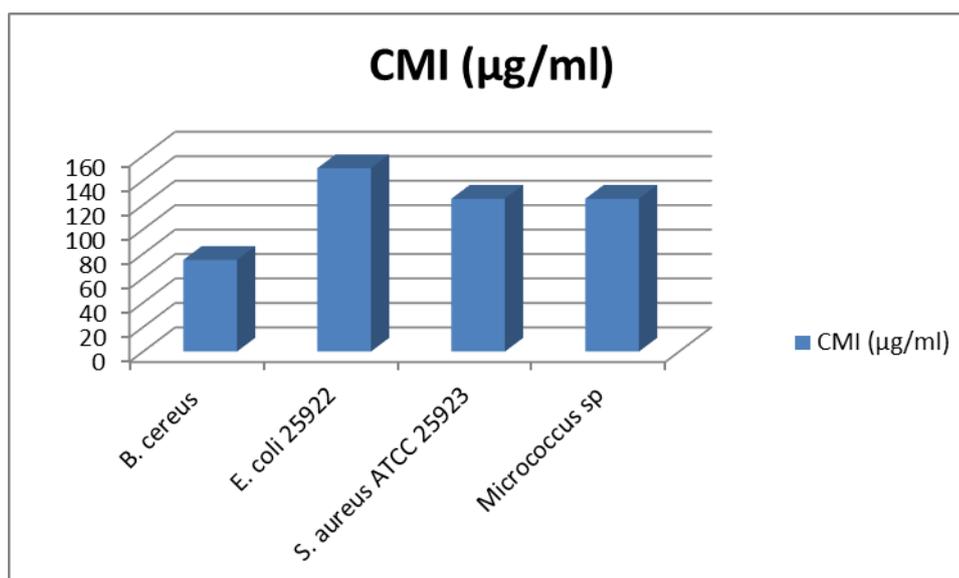


Figure 7. Activité antimicrobienne du venin (concentrations CMI) d'*Androctonus australis hector*.

4.1.2.1. Souche *Bacillus cereus*

La zone d'inhibition mesurée, pour la souche *Bacillus cereus* sont $14 \pm 1,4$ mm donc la bactérie sensible au venin de scorpion.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de Gao *et al.* (2018) qui ont trouvé que Meucin-49 (peptide de venin du scorpion *Mesobuthus eupeus*) exerce des activités bactéricides à large spectre et très puissantes contre une variété de bactéries à Gram positif, telles que *B. cereus*, *B. megaterium*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. griseus*, *S. scabiei*, *S. mutans*, *S. salivarius* et *S. sanguinis*, avec des concentrations létales (CL) < 10 µM.

En revanche, Dans des études précédentes avec l'utilisation deux concentrations (20 et 10 mg / ml) de venin d'*A. australis*, il a été trouvé, *B. cereus* est une souche bactérienne résistante (Salama et Geasa, 2014).

4.1.2.2. Souche *Escherichia coli* ATCC 25922

La souche standard d'*Escherichia coli* ATCC 25922 à cette concentration (150 µg / mL) était la seule bactérie Gram négative sensible au venin (zones inhibitrices de diamètre $7 \pm 2,8$ mm) avec une valeur de CMI.

Torres-Larios *et al.* (2000) ont rapporté que les peptides antimicrobiens présents dans le venin d'*Hadrurus aztecus* présentaient une activité antimicrobienne plus forte d'*E. coli* que *Salmonella* sp. D'autre part, Du *et al.* (2014) et Conde *et al.* (2000) n'ont observé aucune zone d'inhibition claire contre *E. coli* et *S. aureus*.

L'étude de Alajmi *et al.* (2019) ont évalué l'activité antimicrobienne de deux venins de scorpion contre quatre espèces bactériennes (*E. coli*, *Salmonella sp.*, *S. aureus* et *Paenibacillus larvae*). Ont montré que le même résultat a été observé avec toutes les souches bactériennes où le venin de *Leiurus quinquestriatus* a été trouvé significativement plus puissant que le venin d'*A. crassicauda*. De plus, il n'y avait pas de différence significative entre les souches bactériennes dans chaque traitement en ce qui concerne la croissance des bactéries.

En revanche, dans autre étude le venin brut de *L. quinquestriatus* a inhibé la croissance et survie des Multidrug Resistant Bacteria (MDR) *E. coli* (55,2%), *A. baumannii* (et 50,6%), *K. pneumoniae* (35,1%), *P. aeruginosa* (31,3%) (Al-Asmari *et al.*, 2017). Ce qui est cohérent avec les résultats de Zerouti *et al.* (2019) qui a découvert que le venin d'*A. australis hector* avait un effet antibactérien sur *E. coli*.

4.1.2.3. Souche *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

La zone d'inhibition mesurée, pour la souche *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 sont 8 ± 0.6 mm donc la bactérie sensible au venin de scorpion. La souche inhibée a une concentration de 125 µg/ml.

L'effet de venin de *Centruroides tecomanus* a montré une activité antimicrobienne contre *S.aureus* (Valdez Velazquez *et al.*, 2016).

Guo *et al.* (2013) ont rapporté que le venin des espèces de scorpions *Tityus serrulatus* avait un effet inhibiteur contre *S. aureus*, et ont également montré que le venin de *Pandinus imperator* a une activité antimicrobienne contre *E. coli* et *S. aureus*.

Ces résultats sont en comparaison avec les résultats de San *et al.* (2010) Ils ont obtenu des résultats similaires avec l'activité antimicrobienne des venins de serpents.

4.1.2.4. Souche *Micrococcus sp*

La zone d'inhibition mesurée, pour la souche *Micrococcus sp* est $10,5 \pm 0,7$ mm ; donc on peut dire que cette bactérie elle est sensibles au venin d'*Androctonus australis* avec une valeur de CMI. La sensibilité de *Micrococcus* vis-à-vis de venin de scorpion a été rapportée dans plusieurs travaux.

Le venin de scorpion *Opisthophthalmus glabrifrons* a des activités antimicrobiennes beaucoup plus élevées contre les bactéries Gram-positives que les bactéries Gram-négatives, car il inhibe puissamment la croissance des bactéries Gram-positives telles que *Micrococcus luteus* avec la valeur CMI de 4 à 10 µM (Bao *et al.*, 2015). Le venin de scorpion

Buthus martensii inhibe la croissance de *Micrococcus luteus*, il donne un diamètre d'inhibition de 8 mm à une dose de 10 mg/ml (Gao *et al.*, 2007).

Wu *et al.* (2013) ont découvert que Heterin-1 (peptide du venin du scorpion *Heterometrus spinifer*) est capable d'inhiber puissamment la croissance de *Micrococcus luteus* avec des CMI de 4,0 M.

4.1.2.5. Les souches bactériennes résistantes

Comme le montre l'histogramme (fig. 6), Zerouti *et al.* (2019) ont trouvé que chacune des souches bactériennes suivantes était résistante au venin de scorpion :

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ATCC 43300, *Streptococcus pneumoniae*, *corynebacterium striatum*, *Listeria monocytogenes*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* (BLSE+), *Acinetobacter baumannii* (BLSE+), *Klebsiella pneumoniae* (BLSE+) et *Pseudomonas aeruginosa* (BLSE+).

Dans une étude similaire, Moerman *et al.* (2002) ont également découvert que l'parabutoporine (peptide du venin d'*Opisthoptalmus carinatus*) inhibe la croissance de toutes les bactéries Gram-négatives testées, à l'exception de *S. marcescens*, à une concentration de CMI supérieure à 6,5 μ M (32,7 μ g/mL). Aussi les résultats obtenus par Luna-ramirez *et al.* (2017) ont montré que la plupart des AMP n'ont montré aucun effet contre *P. aeruginosa*, même à la plus forte concentration testée (250 μ M).

Contrairement aux résultats négatifs obtenus par Zerouti *et al.* (2019) ; Almayath *et al.* (2014a) ont découvert que l'analogue peptidique antimicrobien modifié AamAP1-Lysine a montré de puissantes activités antimicrobiennes contre toutes les souches bactériennes étudiées, *S. epidermidis*, *S. aureus* (29213), *S. aureus* (43300), *S. aureus* (33591), *E. faecalis*, *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae* étant les plus sensibles avec une valeur CMI de 5 μ M. Dans une autre étude, Almayath *et al.*, (2014b) ont découvert que la Mauriporine a montré une puissante activité antimicrobienne contre toutes les souches bactériennes étudiées, y compris *P. aeruginosa* (ATCC 27853) et *K. pneumoniae* avec une valeur de CMI de 5 μ M.

Les résultats négatifs enregistrés envers les autres bactéries peuvent être probablement dû soit à la résistance naturelle de ces dernières aux biomolécules du venin, ou probablement à la concentration du venin utilisée (Yeaman et Yount, 2003).

Al-Asmari *et al.* (2017) ont rapporté que les venins d'*A. crassicauda* et d'*A. bicolor* n'ont pas montré d'effets antibactériens ou antifongiques notables, ainsi deux venins peuvent ne pas avoir les protéines et enzymes efficaces responsables de l'activité antimicrobienne.

Le venin de scorpion étant un cocktail de substances protéiques (enzymes et peptides) et non protéiques (sels inorganiques, lipides, nucléotides, acides aminés libres et eau) produits par la glande à venin pour la défense et la capture des proies, ces composés peuvent interagir avec des molécules spécifiques de certains microbes mais n'affecte pas les autres espèces (Rodríguez *et al.*, 2005).

4.1.3. Effet du venin d'Aah sur la morphologie de *Bacillus cereus*

Afin de déterminer si le venin d'*Androctonus australis Hector* endommage les cellules bactériennes, des observations au MET ont été effectuées sur les cellules de *Bacillus cereus* traitées.

L'observation micrographique électronique ont montré des altérations de surface, la destruction de la paroi cellulaire et de la membrane après 10 h de contact avec le venin d'*Androctonus australis Hector* par rapport aux cellules non traitées qui préservent une paroi intacte et une membrane bien définie (Figure 8).

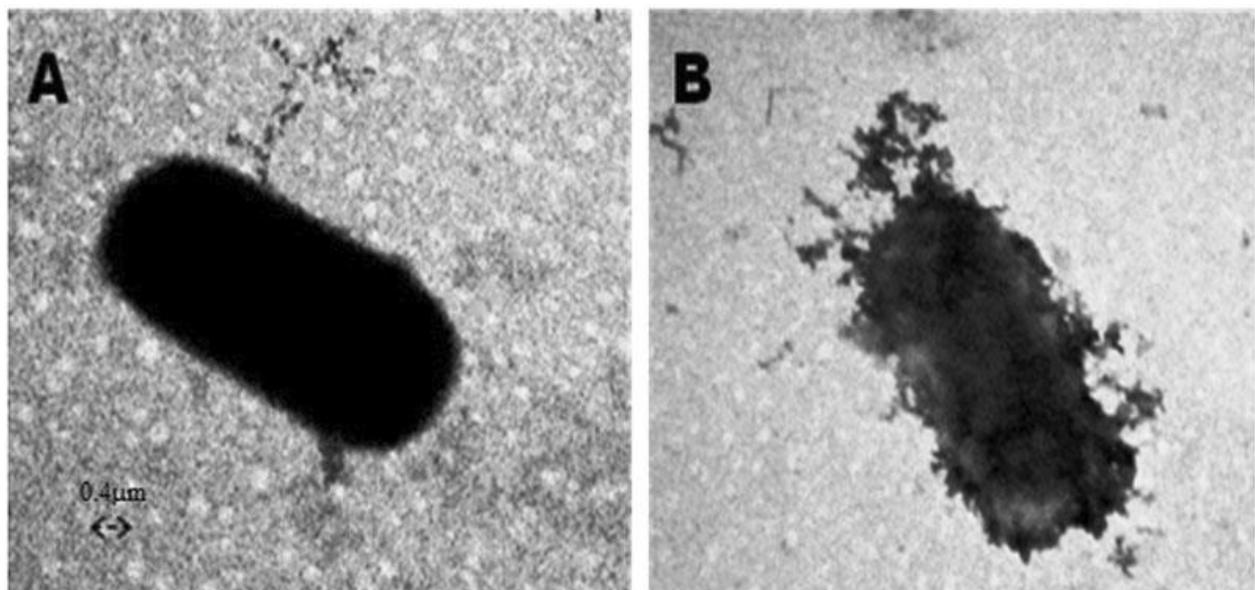


Figure 8. Microscopie électronique à transmission de *Bacillus cereus* colorées négativement traitées ou non traitées avec du venin d'*Androctonus australis Hector*. (A) Contrôle négatif ; *Bacillus cereus* non traitée. (B) *Bacillus cereus* incubée avec du venin à une concentration de 150 mg / mL pendant 10 h (Zerouti *et al.*, 2019).

Cette analyse microscopique a montré que le venin d'*Androctonus australis Hector* exerce son activité antibactérienne par rupture de la membrane, ce qui peut entraîner la mort cellulaire.

Le même effet a été observé avec d'autres PAM isolées du venin ou identifiées dans le transcriptome des glandes à venin. Les bactéries *Staphylococcus aureus* traitées avec de la mucroporine (Dai *et al.* 2008), de l'incroporine (Zhao *et al.* 2009), et de la ctriporine (Fan *et al.* 2011).

Dans une étude similaire mais sur la bactérie *Staphylococcus aureus*, Liu *et al.* (2018) ont également constaté que les cellules non traitées de *S. aureus* étaient des cellules rondes proliférantes avec une paroi cellulaire intacte et une membrane bien définie, après traitement avec soit la marcin-18, la meucin-18, ou la mégicine-18 pendant 30 min, une rupture de l'enveloppe cellulaire a été observée, ainsi que l'apparition d'un cytoplasme granulé, ces changements morphologiques fournissant des preuves de la perturbation induite par les peptides de la membrane plasmique bactérienne.

Gao *et al.* (2018) ont montré que le peptide Meucin-49 de scorpion *Mesobuthus eupeus* entraîne des dommages visibles dans la structure de surface bactérienne de *S. aureus* SARP P1383 et une lyse cellulaire en débris chez *S. enterica* ATCC14028. Uawonggul *et al.* (2014) ont découvert que les bactéries traitées avec du venin brut ou du HS-1 replié ont présenté des bulles dans la membrane cellulaire.

Les expériences et les modèles suggèrent que même un degré relativement faible de perméabilisation de la membrane bactérienne par la protégrine peut provoquer une fuite de potassium rapide et une décomposition du potentiel transmembranaire (Bolintineanu *et al.*, 2010).

Le mécanisme d'action des PAM reste moins étudié surtout pour les PAM isolés à partir du venin de scorpion. La majorité des études rapportent que la membrane est le site principal de leur action ce qui corrobore bien avec nos résultats. En présence de la plupart des peptides, la mort rapide des bactéries est attribuée à la modification de la perméabilité de la membrane, à la perte en ions et métabolites et à l'arrêt des fonctions essentielles des microorganismes comme la respiration (Yeaman et Yount, 2003).

4.2. Discussion générale

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études se sont concentrées sur l'activité antimicrobienne des venins d'animaux et de leurs PAM, qui peuvent offrir une alternative prometteuse pour le développement de nouveaux agents antibiotiques en raison de leur large spectre, de leur action rapide et du faible risque d'induire une résistance des micro-organismes (Zasloff, 2016).

Cependant, certaines études ont examiné l'effet antimicrobien du venin de scorpion sur différentes souches bactériennes. Ont été testés sur les bactéries Gram-positives (*B. cereus* et *B. subtilis*), Bactéries à Gram négatif (*Citrobacter freundii* et *K. pneumoniae*). Toutes les concentrations de venin d'*A. amoreuxi* et d'*A. australis* n'ont aucun effet sur toutes les espèces de bactéries. Alors que le venin de *L. quinquestriatus* a inhibé deux souches bactériennes ; *B. subtilis* et *C. freundii* (Salama et Geasa, 2014). L'activité antimicrobienne du venin est comparable aux études Erdeş *et al.* (2014) sur *L. abdullah bayrami*.

L'apparition de la résistance bactérienne a récemment augmenté et est considérée comme un problème de santé mondial. De nombreuses souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives ont développé une résistance aux antibiotiques évidente (Hsueh *et al.*, 2005).

Les PAM sont utilisées dans la défense de l'hôte de tous les organismes vivants à la fois unicellulaires et multicellulaires. Dans le phylum des arthropodes, ils constituent des effecteurs cruciaux et conservés dans le système immunitaire inné de différentes espèces venimeuses d'insectes et d'arachnides, parmi lesquelles les scorpions. Chez ces derniers, l'effet antimicrobien de plusieurs venins a été testé *in vitro* et *in vivo* contre divers microorganismes (Fratini *et al.*, 2017 ; Samy *et al.*, 2017).

Ici, le venin d'*Androctonus australis hector* a montré une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, tandis que toutes les souches résistantes aux antibiotiques étaient insensibles. Ceci est probablement peut être justifié par la faible concentration utilisée dans le test de dépistage. En fait, les venins bruts de *Leiurus abdullah bayrami* et *Leiurus quinquestriatus* ont montré une activité antimicrobienne à large spectre à des concentrations relativement élevées (5 à 20 mg / mL) (Erdes *et al.*, 2014 ; Al-Asmari *et al.*, 2017).

En plus de l'activité antibactérienne, le venin du scorpion *Tityus discrepans* a présenté une activité leishmanicide principalement associée aux composants de masse moléculaire le

plus faible contenu dans ses deux dernières fractions chromatographiques TdII et TdIII (Borges *et al.*, 2006).

Semblable à ces études, les résultats de Zerouti *et al.* révèlent que le venin d'*Androctonus australis hector* et ses deux dernières fractions FIII et FIV ont un pouvoir inhibiteur sur les bactéries Gram-positives et Gram négatives.

Tandis que Gao *et al.* (2007) ont découvert que l'activité antibactérienne du venin de *B. martensii* était détectée uniquement contre les bactéries Gram-positives mais pas contre les bactéries Gram-négatives dans les conditions qu'ils ont testées.

Hancock et Rozek (2002) pense que c'est parce que les bactéries Gram-négatives diffèrent des bactéries Gram-positives en ayant une couche de peptidoglycane de paroi cellulaire plus petite, mais possédant une membrane externe en plus de la membrane cytoplasmique commune. Cette structure rend les bactéries à Gram négatif plus difficiles à cibler et plus résistantes intrinsèquement à la plupart des antibiotiques.

Alors que Salama et Geasa (2014) dit que le venin se compose de nombreuses substances différentes comme les protéines et les enzymes qui sont responsables de ses activités biologiques, par conséquent, ces composés peuvent interagir avec des molécules spécifiques de certaines bactéries sans affecter d'autres souches. Il est donc probable que le venin de *A. amoreuxi* et *A. australis* peut manquer de protéines efficaces responsables de son activité antimicrobienne pour toutes les souches ; tandis que le venin de *L. quinquestriatus* peut avoir des protéines efficaces qui affectent certaines souches microbiennes (*B. subtilis* et *C. freundii*).

Conclusion

Conclusion

Le venin du scorpion contient un grand nombre de peptides divers ayant des activités biologiques différentes, y compris des neurotoxines, dont beaucoup ont été utilisées comme agents pour des études neurobiologiques et comme molécules principales dans le développement de nouveaux insecticides et produits pharmaceutiques.

De nombreuses études récentes ont montré les avantages du venin de scorpion, car ses composants peuvent être utilisés comme candidats potentiels pour développement de médicaments, en particulier en tant que composés antimicrobiens contre des souches bactériennes à Gram négatif ou à Gram positif.

Les peptides antimicrobiens capables de tuer efficacement les agents pathogènes multirésistants. Cette étude a été menée pour évaluer l'efficacité de l'activité antibactérienne du venin d'*Androctonus australis hector*. Les résultats ont montré que l'effet le plus efficace était observé sur *Bacillus cereus*. L'ordre de sensibilité des bactéries aux venins de d'*Androctonus australis hector* était : *Bacillus cereus* > *Micrococcus sp* et *Staphylococcus aureus* 25923 > *Escherichia coli* 25922. Et d'une façon générale, les résultats indiquent que le venin d'*Androctonus australis hector* a des effets antibactériens significatifs contre les bactéries Gram positif et Gram négatif.

L'observation des bactéries traitées par le venin, en utilisant la microscopie électronique à transmission, montre les modifications et des altérations morphologiques sur les cellules bactériennes. Cela indique que les composants antibactériens du venin interfèrent avec la membrane et induisent une altération mortelle des cellules.

Ces résultats offrent des indices préliminaires vers le développement de nouveaux médicaments et agents antibactériens à fort potentiel thérapeutique pour une utilisation chez les animaux et les humains.

Les effets du venin de scorpion nécessitent plus d'études pour déterminer leurs effets secondaires, leurs composés actifs et des méthodes peu coûteuses et faciles collectant un plus grand rendement du venin.

Bibliographie

Bibliographie

Abbas N., Rosso J. P., Belghazi M., Ceard B., Bougis P. E., Martin-Eauclaire M. F. 2008. Les toxines des venins des scorpions du genre *Androctonus*. 16^{ème} Colloque de rencontres en toxinologie, Société Française pour l'Étude des Toxines (SFET), 20-21 novembre 2008, Paris, France.

Ahmed U., Mujaddad-Ur-Rehman M., Khalid N., Fawad S.A., Fatima A. 2012. Antibacterial activity of the venom of *Heterometrus xanthopus*. Indian J.Pharmacol. 44:509-511.

Alajmi R., Al-ghamdi S., Barakat I., Mahmoud A., Abdon N., Al-Ahidib M., Abdel-Gaber R. 2019. Antimicrobial Activity of Two Novel Venoms from Saudi Arabian Scorpions (*Leiurus quinquestriatus* and *Androctonus crassicauda*). International Journal of Peptide Research and Therapeutics 26:67-74.

Al-Asmari A., Alamri M., Almasoudi A., Abbasmanthiri R., Mahfoud M. 2017. Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of selected Saudi scorpion venoms tested against multidrug-resistant micro-organisms. Journal of global antimicrobial resistance 10:14-18.

Almaaytah A., Zhou M., Wang L., Chen T., Walker B., Shaw C. 2012. Antimicrobial/cytolytic peptides from the venom of the North African scorpion, *Androctonus amoreuxi*: biochemical and functional characterization of natural peptides and a single site-substituted analog. Peptides, 35:291-299.

Almaaytah A., Tarazi S., Abu-Alhaijaa A., Altall Y., Alshari N., Bodoor K., & Al-Balas Q. 2014a. Enhanced Antimicrobial Activity of AamAP1-Lysine, a Novel Synthetic Peptide Analog Derived from the Scorpion Venom Peptide AamAP1. Pharmaceuticals 7(5):502-516.

Almaaytah A., Tarazi S., Alsheyab F., Albalas Q., Mukattash T. 2014b. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Mauriporin, a Multifunctional Scorpion Venom Peptide. International Journal of Peptide Research and Therapeutics 20(4):397-408.

Avril J., Denis F., Monteil H. 1992. Bacteriologie clinique, 2^{ème} édition, Ellipses, Paris, pp 55-122.

Bahloul M., Kallel H., Rekik N., Ben Hamida C., Chelly H., Bouaziz M. 2005. Atteinte cardiovasculaire lors d'envenimation scorpionique grave Mécanismes et physiopathologie. La Presse Médicale 34(2):115-120.

Bahloul M., Regaieg K., Chabchoub I., Kammoun M., Chtara K., Bouaziz M. 2017. Les envenimations scorpioniques graves : physiopathologie et rôle de l'inflammation dans la défaillance multiviscérale. Médecine et Santé Tropicales 27:214-221.

Baino A. 2013. Envenimations scorpioniques graves: Epidémiologie et facteurs pronostiques. Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad, Maroc, 102 p.

Bao A., Zhong J., Zeng X., Nie Y., Zhang L., Peng, Z. 2015. A novel cysteine-free venom peptide with strong antimicrobial activity against antibiotics-resistant pathogens from the scorpion *Opisththalmus glabrifrons*. Journal of peptide science 21:758-764.

Banerjee S., Gnanamani E., Lynch S., Zuñiga F., Jiménez-Vargas J., Possani LD, Zare R. 2018. An alkaloid from scorpion venom: chemical structure and synthesis. Journal of natural products 81(8):1899-1904.

Bauer A., Kirby W., Sherris J., Turck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. American journal of clinical pathology 45(4):493.

Bolinteanu D., Hazrati E., Ted Davis H., Lehrer RI., Kaznessis YN. 2010. Antimicrobial mechanism of pore-forming protegrin peptides: 100 pores to kill *E. coli*. Peptides 31:1-8.

Borges A., Silva S., Camp H., Velasco E., Álvarez M., Alfonzo M., Jorquera A., Sousa L., Delgado O. 2006. In vitro leishmanicidal activity of *Tityus discrepans* scorpion venom. Parasitology research 99(2):167-173.

Bradford M. 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical biochemistry 72(2):248-254.

Calderon-Aranda E., Rivière G., Choumet V., Possani L., Bon C. 1999. Pharmacokinetics of the toxic fraction of *Centruroides limpidus limpidus* venom in experimentally envenomed rabbits and effects of immunotherapy with specific Fab'2. Toxicon 37:771-82.

Chippaux J., Diouf A., Stocke R., Parra H., Massougbdji A. 2011. Report of the 4th international conference on envenomations by snake bites and scorpion stings in Africa, Dakar. *Toxicon* 58:426-429.

Chouh F., Chater A., Siad R. 2019. Profil de résistance aux antibiotiques des bacilles Gram négatif isolés à partir des urines au laboratoire de microbiologie au CHU Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou durant l'année 2018. Thèse de doctorat, université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 23 p.

Conde R., Zamudio F., Rodríguez M., Possani L. 2000. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Lett* 471:165-168.

Dacquin C. 2019. Médicaments issus des venins d'animaux. Thèse de doctorat, Université de Lille, France, 107 p.

Dai L., Corzo G., Naoki H., Andriantsiferana M., Nakajimaa T., Nakajima T. 2002. Purification, structure-function analysis, and molecular characterization of novel linear peptides from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 293(5):1514-1522.

Dai C., Ma Y., Zhao Z., Zhao R., Wang Q., Wu Y., Cao Z., Li W. 2008. Mucroporin, the first cationic host defense peptide from the venom of *Lychas mucronatus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52(11): 3967-3972.

Davies J., Davies D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews* 74:417-433.

Devaux C., Jouirou B., Krifi M., Clot-Faybesse O., El Ayeb M., Rochat H. 2004. Quantitative variability in the biodistribution and in toxinokinetic studies of the three main alpha toxins from the *Androctonus australis hector* scorpion venom. *Toxicon* 43:661-669.

Du Q., Hou X., Ge L., Li R., Zhou M., Wang H., Shaw C. 2014. Cationicity-enhanced analogues of the antimicrobial peptides, AcrAP1 and AcrAP2, from the venom of the scorpion, *Androctonus crassicauda*, display potent growth modulation effects on human cancer cell lines. *International journal of biological sciences* 10:1097–1107.

Ehret-Sabatier L., Loew D., Goyffon M., Fehlbaum P., Hoffmann J. A., Van Dorselaer A., Bulet P. 1996. Characterization of novel cysteine-rich antimicrobialpeptides from scorpion blood. *Journal of Biological Chemistry* 271(47):29537-29544.

Erdes E., Dogan T., Cosar I., Danisman T., Kunt K.B., Seker T., Yücel M., Ozen C. 2014. Characterization of *Leiurus abduallahbayrami* (Scorpiones: Buthidae) venom: peptide profile, cytotoxicity and antimicrobial activity. The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases 20(1):48.

Fan Z., Cao L., He Y., Hu J., Di Z., Wu Y., Li W., Cao Z. 2011. Ctriporin, a new anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peptide from the venom of the scorpion *Chaerilus tricostatus*. Antimicrobial agents and chemotherapy 55(11):5220-5229.

Fratini F., Cilia G., Turchi B., Felicioli A. 2017. Insects, arachnids and centipedes venom: A powerful weapon against bacteria. Toxicon 130:91-103.

Florent N. 2012. Les Toxines D'origine Animale Possédant Des Propriétés Analgésiques : Modes D'action Et Applications En Médecine Humaine. Thèse de doctorat, École Nationale Vétérinaire d'alfort, France, 104 p.

Gao B., Tian C., Zhu S. 2007. Inducible antibacterial response of scorpion venom gland. Peptides 28(12):2299-2305.

Gao B., Dalziel J., Tanzi S., Zhu S. 2018. Meucin-49, a multifunctional scorpion venom peptide with bactericidal synergy with neurotoxins. Amino Acids 50(8):1025-1043.

Geoffrey K., Erich S., Corrine R., Mark S. 2003. Australian scorpion stings: a prospective study of definite stings. Toxicon 41:877-883.

Goyffon M., Chippaux J. 1990. Animaux venimeux terrestres. EMC- Intoxications 16078:1-15.

Goyffon M., Billiald P. 2007. Envenimations. Le Scorpionisme En Afrique. Med Trop 67:439-446.

Grosjean J., Clavé D., Archambaud M., Pasquier C. 2011. Bactériologie et virologie pratique. 2^{ème} édition, De Boeck, Paris, pp73-170.

Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. 2010. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. Clin Immunol 135:1-11.

Guerin E., Cambray G., Da Re S., Mazel D., Ploy M. 2010. Les antibiotiques induisent la capture de gènes de résistance par les bactéries. Médecine et science 26:28-30.

Guo X., Ma C., Du Q., Wei R., Wang L., Zhou M., Chen T. 2013. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Biochem Cell Biol* 95:1784-1794.

Hammoudi-Triki D., Laraba-Djebari F. 2003. Application du test ELISA pour la quantification du venin d'*Androctonus australis hector* dans les sérums de personnes et de rats envenimés avant et après immunothérapie. *Bull Soc Pathol Exot* 96:297-30.

Hammoudi-Triki D., Ferquel E., Robbe-Vincent A., Bon C., Choumet V., Laraba-Djebari F. 2004. Epidemiological data, clinical admission gradation and biological quantification by ELISA of scorpion envenomations in Algeria: effect of immunotherapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:240-250.

Hammoudi-Triki D., Lefort J., Rougeot C., Robbe-Vincent A., Bon C., Laraba-Djebari F., Choumet V. 2007. Toxicokinetic and toxicodynamic analyses of *Androctonus australis hector* venom in rats: Optimization of antivenom therapy. *Toxicology and Applied Pharmacology* 218:205-214.

Hammoudi-Triki D., Adi-Bessalem S., Laraba-Djebari F. 2008. Action du venin de scorpion sur la fonction rénale. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* 66:19-28.

Hancock R., Rozek A. 2002. Role of membranes in the activities of antimicrobial cationic peptides. *FEMS Microbiol Lett* 206:143-9.

Hsueh P., Chen W., Luh K. 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991 to 2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 26: 463–472.

Ismail M. 2003. Treatment of the scorpion envenoming syndrome: 12-years experience with serotherapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 21:170-174.

Ismail M., Ghazal A., El-Fakahany E. 1980. Cardiovascular effects of venom from the scorpion *Buthus occitanus amoreux*. *Toxicon* 18:327-337.

Ismail M., Abd-Elsalam M. 1988. Are the toxicological effects of scorpion envenoming related to tissue venom concentration. *Toxicon* 26:233-56.

Kempf I., Zeitouni S. 2012. Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences. *Pathologie Biologie* 60:9-14.

- Khezzani B., Barika D., Tahrine A. 2019. Situation épidémiologique de l'envenimation scorpionique dans la province d'El-Oued (Sahara algérien). *Bull Soc Pathol Exot* 112(5):275-287.
- Kraker M., Wolkewitz M., Davey P., Grundmann H. 2011. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55:1598-1605.
- Krifi M., Kharrat H., Zeghal K., Abdouli M., Abroug F., Bouchoucha S., Dellagi K., AL-Ayeb M. 1998. Development of an ELISA for the detection of scorpion venoms in sera of humans envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot): correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia. *Toxicon* 36:887-900.
- Kutateladze, Mzia., Adamia, Revaz. 2010. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends in Biotechnology* 28(12):591-595.
- Laraba-Djebari F., Adi-Bessalem S., Hammoudi-Triki D., 2015. Scorpion venoms: pathogenesis and biotherapies. In: *Scorpion venoms*. New York: Springer 63-85.
- Larivière S. 2002. Résistance des bactéries aux agents antimicrobiens. CRAAQ: Centre de Référence en Agriculture et Agroalimentaire ou Québec, Montréal, p.4.
- Lee K., Shin S., Kim K., Lim S., Hahm K., Kim Y. 2004. Antibiotic activity and structural analysis of the scorpion-derived antimicrobial peptide IsCT and its analogs. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 323:712-719.
- Leung E., Weil D., Raviglione M., Nakatani H. 2011. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 89:390-392
- Lharmis M. 2009. Piqure De Scorpion Chez L'enfant A L'hôpital Hassan Ii D'agadir. Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad, Maroc, 89 p.
- Lim S., Yoon S., Park Y., Zhu W., Park I., Hahm K., Shin S. 2006. Mechanism of antibacterial action of a synthetic peptide with an Ala-peptoid residue based on the scorpion-derived antimicrobial peptide IsCT. *Biotechnology Letters* 28:1431-1437.
- Liu G., Yang F., Li F., Li Z., Lang Y., Shen B., Wu Y., Li W., Harrison PL., Strong P., Xie Y., Miller K., Cao Z. 2018. Therapeutic Potential of a Scorpion Venom-Derived Antimicrobial Peptide and Its Homologs Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *Front. Microbiol* 9:1159.

Luna-Ramirez K., Tonk M., Rahnamaeian M., Vilcinskas A. 2017. Bioactivity of Natural and Engineered Antimicrobial Peptides from Venom of the Scorpions *Urodacus yaschenkoi* and *U. manicatus*. *Toxins* 9(1):22.

Machado R., Estrela A., Nascimento A., Melo M., Torres-Rêgo M., Lima E., Rocha H., Carvalho E., Silva-Junior A., Fernandes-Pedrosa M. 2016. Characterization of TistH, amultifunctional peptide from the scorpion *Tityus stigmurus*: Structure, cytotoxicity and antimicrobial activity. *Toxicon* 119:362-370.

Maróti G, Kereszt A, Kondorosi E, Mergaert P. 2011. Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals. *Res Microbiol* 162:363-74.

Martin-Eauclaire M., Legros C., Bougis P., Rochat H. 1999. Les toxines des venins de scorpion. *Annale de l'Institut Pasteur* 10:207-222.

Moerman L., Bosteels S., Noppe W., Willems J., Clynen E., Schoofs L., Thevissen K., Tytgat J., Eldere J., Walt J., Verdonck F. 2002. Antibacterial and antifungal properties of alpha-helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. *European journal of biochemistry* 269:4799-4810.

Ortiz E., Gurrola G., Schwartz E., Possani L. 2015. Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon* 93:125-135.

Petricевич V. 2010. Scorpion venom and the inflammatory response. *Mediators Inflamm* 2010:903295.

Pinkston K., Wright R. 2001. Scorpions. *OSU Extension Facts* 7303.

Rodríguez de la Vega R., Possani L. 2005. Overview of scorpion toxins specific for Na⁺ channels and related peptides : biodiversity, structure-function relationships and evolution. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology* 46(8):831-844.

Ruiming Z., Yibao M., Yawen H., Zhiyong D., Yingliang W., Zhijian C., Wenxin L. 2010. Comparative venom gland transcriptome analysis of the scorpion *Lychas mucronatus* reveals intraspecific toxic gene diversity and new venomous components. *BMC Genom* 11:1-15.

Sadine S. 2012. Contribution à l'étude de la faune scorpionique du Sahara septentrional Est algérien (Ouargla et El Oued). Thèse de Magister, Université Kasdi Merbah, Ouargla, 84 p.

Sadine S., Bissati S. 2015. Scorpions de la palmeraie de Zibans-Biskra (Algérie). 2^{ème} séminaire international "biodiversité faunistique en zones arides et semi-arides", Université Kasdi Merbah, 29 -30 Novembre 2015, Ouargla, Algérie.

Sadine S. 2018. On the contribution of Wilson R. Lourenço to the knowledge of the scorpion fauna, S. of Algeria. *Arachnida – Rivista Aracnologica Italiana* 17:12-17.

Salama W., Geasa N. 2014. Investigation of the antimicrobial and hemolytic activity of venom of some Egyptian scorpion. *J Microbiol Antimicrob* 6:21-28.

Samy R., Gopalakrishnakone P., Thwin M., Chow T., Bow H., Yap E., Thong T. 2007. Antibacterial activity of snake, scorpion and bee venoms: A comparison with purified venom phospholipase A2 enzymes. *J. Appl. Microbiol* 102:650-659.

Samy, R.P., et al., 2017. Animal venoms as a source of natural antimicrobials: an overview. *Biochemical pharmacology*, 134, 127–138.

San T., Vejayan J., Shanmugan K., Ibrahim H. 2010. Screening Antimicrobial Activity of Venoms from Snakes Commonly Found in Malaysia. *Journal of Applied Sciences* 10: 2328–2332

Selmane S., L'Hadj M. 2016. Forecasting and prediction of scorpion sting cases in Biskra province, Algeria, using a seasonal autoregressive integrated moving average model. *Epidemiol Health* 38:2016044.

Sevcik C., D'Suze G., Diaz P., Salazar V., Hidalgo C., Azpurua H., Bracho N. 2004. Modelling *Tityus* scorpion venom and antivenom pharmacokinetics. Evidence of active immunoglobulin G's F(ab')₂ extrusion mechanism from blood to tissues. *Toxicon* 44:731-741.

Stucki K., Harbarth S., Nendaz M. 2014. Infections à entérocoques: du plus simple au plus complexe. *Revue Médicale Suisse* 10:1918-23.

Tobassum S., Tahir H., Arshad M., Zahid M., Ali S., Ahsan M. 2018. Nature and applications of scorpion venom: an overview. *Toxin Reviews* 7:1-12.

Torres-Larios A., Gurrola G., Zamudio F., Possani L. 2000. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur J Biochem* 267:5023-5031.

Uawonggul N., Sukprasert S., Incamnoi P., Patramanon R., Thammasirirak, S., Preecharram S., Bunyatratchata W., Kuaprasert B., Daduang J., Daduang S. 2014. Bacterial

Overexpression of Recombinant Heteroscorpine-1 (rHS-1), a Toxin from *Heterometrus laoticus* Scorpion Venom: Trends for Antibacterial Application and Antivenom Production. *Biochem. Genet* 52:459-473.

Vachon M. 1952. Etude sur les scorpions. publications de l'Institut Pasteur d'Algérie, Algérie, 482 p.

Valdez-Velazquez L., Romero-Gutierrez M., Delgado-Enciso I., Dobrovinskaya O., Melnikov V., Quintero-Hernández V., Zamudio F. 2016. Comprehensive analysis of venom from the scorpion *Centruroides tecomanus* reveals compounds with antimicrobial, cytotoxic, and insecticidal activities. *Toxicon* 118:95-103.

Vollum L., Jamison G., Cummins C. 1970. Fairbrother's textbook of bacteriology: The Classification of Bacteria, 10^{ème} édition, Medical books LTD, London, pp 170-174.

Wu Shifen., Nie Yao., Zeng Xian-Chun., Cao Hanjun., Zhang Lei., Zhou Lingli., Yang Ye., Luo Xuesong., Liu Yichen. 2013. Genomic and functional characterization of three new venom peptides from the scorpion *Heterometrus spinifer*. *Peptides* 53:30-41.

Yang P., Ramamoorthy A., Chen Z. 2011. Membrane orientation of MSI-78 measured by sum frequency generation vibrational spectroscopy. *Langmuir* 27:7760-7.

Yanmei L., Qi X., Qihao Z., Yadong H., Zhijian S. 2012. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: Origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides* 37(2):207-15.

Yeaman M., Yount N. 2003. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 55(1): 27-55.

Zabihollahi R., Pooshang B., Keshavarz Z., Motevalli F., Bahramali G., Siadat S., Momen S., Shahbazzadeh D., Aghasadeghi M. 2016. Venom Components of Iranian Scorpion *Hemiscorpius lepturus* Inhibit the Growth and Replication of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1). *Iranian biomedical journal* 20(5):259-265.

Zhao Z., Ma Y., Dai C., Zhao R., Li S., Wu Y., Cao Z., Li W. 2009. Incroporin, a new cationic antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Isometrus maculatus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53(8):3472-3477.

Zasloff M. 2016. Antimicrobial peptides: do they have a future as therapeutics? In: *Antimicrobial Peptides*. New York: Springer 147-154.

Zerouti K., Khemili D., Laraba-Djebari F., Hammoudi-Triki D. 2019. Nontoxic fraction of scorpion venom reduces bacterial growth and inflammatory response in a mouse model of infection. *Toxin Reviews* 1-15.

Les sites web :

EnchantedLearning. 2010. Scorpion, sur le site EnchantedLearning. Consulté le 22/08/2020.

<https://www.enchantedlearning.com/subjects/arachnids/scorpion/scorpionprintout.shtml>

Annexes

Annexes

1. Alajmi R., Al-ghamdi S., Barakat I., Mahmoud A., Abdon N., Al-Ahidib M., Abdel-Gaber R. 2019. Antimicrobial Activity of Two Novel Venoms from Saudi Arabian Scorpions (*Leiurus quinquestriatus* and *Androctonus crassicauda*). *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 26:67-74.
2. Al-Asmari A., Alamri M., Almasoudi A., Abbasmanthiri R., Mahfoud M. 2017. Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of selected Saudi scorpion venoms tested against multidrug-resistant micro-organisms. *Journal of global antimicrobial resistance* 10:14-18.
3. Almaaytah A., Zhou M., Wang L., Chen T., Walker B., Shaw C. 2012. Antimicrobial/cytolytic peptides from the venom of the North African scorpion, *Androctonus amoreuxi*: biochemical and functional characterization of natural peptides and a single site-substituted analog. *Peptides*, 35:291-299.
4. Almaaytah A., Tarazi S., Abu-Alhaijaa A., Altall Y., Alshari N., Bodoor K., & Al-Balas Q. 2014a. Enhanced Antimicrobial Activity of AamAP1-Lysine, a Novel Synthetic Peptide Analog Derived from the Scorpion Venom Peptide AamAP1. *Pharmaceuticals* 7(5):502-516.
5. Almaaytah A., Tarazi S., Alsheyab F., Albalas Q., Mukattash T. 2014b. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Mauriporin, a Multifunctional Scorpion Venom Peptide. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 20(4):397-408.
6. Bao A., Zhong J., Zeng X., Nie Y., Zhang L., Peng, Z. 2015. A novel cysteine-free venom peptide with strong antimicrobial activity against antibiotics-resistant pathogens from the scorpion *Opisthophthalmus glabrifrons*. *Journal of peptide science* 21:758-764.
7. Bolintineanu D., Hazrati E., Ted Davis H., Lehrer RI., Kaznessis YN. 2010. Antimicrobial mechanism of pore-forming protegrin peptides: 100 pores to kill *E. coli*. *Peptides* 31:1-8.
8. Conde R., Zamudio F., Rodríguez M., Possani L. 2000. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Lett* 471:165-168.

9. Du Q., Hou X., Ge L., Li R., Zhou M., Wang H., Shaw C. 2014. Cationicity-enhanced analogues of the antimicrobial peptides, AcrAP1 and AcrAP2, from the venom of the scorpion, *Androctonus crassicauda*, display potent growth modulation effects on human cancer cell lines. *International journal of biological sciences* 10:1097–1107.
10. Gao B., Tian C., Zhu S. 2007. Inducible antibacterial response of scorpion venom gland. *Peptides* 28(12):2299-2305.
11. Gao B., Dalziel J., Tanzi S., Zhu S. 2018. Meucin-49, a multifunctional scorpion venom peptide with bactericidal synergy with neurotoxins. *Amino Acids* 50(8):1025-1043.
12. Guo X., Ma C., Du Q., Wei R., Wang L., Zhou M., Chen T. 2013. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Biochem Cell Biol* 95:1784-1794.
13. Hancock R., Rozek A. 2002. Role of membranes in the activities of antimicrobial cationic peptides. *FEMS Microbiol Lett* 206:143-9.
14. Hsueh P., Chen W., Luh K. 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991 to 2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 26: 463–472.
15. Liu G., Yang F., Li F., Li Z., Lang Y., Shen B., Wu Y., Li W., Harrison PL., Strong P., Xie Y., Miller K., Cao Z. 2018. Therapeutic Potential of a Scorpion Venom-Derived Antimicrobial Peptide and Its Homologs Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *Front. Microbiol* 9:1159.
16. Moerman L., Bosteels S., Noppe W., Willems J., Clynen E., Schoofs L., Thevissen K., Tytgat J., Eldere J., Walt J., Verdonck F. 2002. Antibacterial and antifungal properties of alpha-helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. *European journal of biochemistry* 269:4799-4810.
17. Rodríguez de la Vega R., Possani L. 2005. Overview of scorpion toxins specific for Na⁺ channels and related peptides : biodiversity, structure-function

- relationships and evolution. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology* 46(8):831-844.
18. Salama W., Geasa N. 2014. Investigation of the antimicrobial and hemolytic activity of venom of some Egyptian scorpion. *J Microbiol Antimicrob* 6:21-28.
 19. San T., Vejayan J., Shanmugan K., Ibrahim H. 2010. Screening Antimicrobial Activity of Venoms from Snakes Commonly Found in Malaysia. *Journal of Applied Sciences* 10: 2328–2332
 20. Torres-Larios A., Gurrola G., Zamudio F., Possani L. 2000. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur J Biochem* 267:5023-5031.
 21. Uawonggul N., Sukprasert S., Incamnoi P., Patramanon R., Thammasirirak, S., Preecharram S., Bunyatratchata W., Kuaprasert B., Daduang J., Daduang S. 2014. Bacterial Overexpression of Recombinant Heteroscorpine-1 (rHS-1), a Toxin from *Heterometrus laoticus* Scorpion Venom: Trends for Antibacterial Application and Antivenom Production. *Biochem. Genet* 52:459-473.
 22. Valdez-Velazquéz L., Romero-Gutierrez M., Delgado-Enciso I., Dobrovinskaya O., Melnikov V., Quintero-Hernández V., Zamudio F. 2016. Comprehensive analysis of venom from the scorpion *Centruroides tecomanus* reveals compounds with antimicrobial, cytotoxic, and insecticidal activities. *Toxicon* 118:95-103.
 23. Wu Shifen., Nie Yao., Zeng Xian-Chun., Cao Hanjun., Zhang Lei., Zhou Lingli., Yang Ye., Luo Xuesong., Liu Yichen. 2013. Genomic and functional characterization of three new venom peptides from the scorpion *Heterometrus spinifer*. *Peptides* 53:30-41.
 24. Yeaman M., Yount N. 2003. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 55(1): 27-55.
 25. Zerouti K., Khemili D., Laraba-Djebari F., Hammoudi-Triki D. 2019. Nontoxic fraction of scorpion venom reduces bacterial growth and inflammatory response in a mouse model of infection. *Toxin Reviews* 1-15.

Résumés

ملخص

يُعتبر سم العقرب مصدراً غنياً للبيبتيدات النشطة بيولوجياً ذات القيمة السريرية الواعدة التي قد تؤدي إلى اكتشاف وتطوير عقاقير جديدة.

الغرض من هذه الدراسة هو البحث عن أي نشاط مضاد للبكتيريا قد يحتويه سم العقرب البني ذو الذيل الطويل (*Androctonus australis Hector*) ولأجل هذا قمنا بقراءة مقال Zerouti *et al.* وتحليل نتائجه بمقارنتها مع عدة دراسات أخرى أجريت على سم العقرب.

أثبتت النتائج المحصل عليها أن السم له نشاط مضاد من النوع المثبط والقاتل على بعض السلالات البكتيرية. إن استعمال الطرق البيوكيميائية والمجهر الإلكتروني كشف أن السم أحدث تغييرات كبيرة على مستوى جدار وغشاء الخلايا البكتيرية المتحسسة له. كل هذه النتائج المحصل عليها تحث على بذل المزيد من البحث الذي قد يُمكن من استغلال هذا التأثير في مجالات بيوتكنولوجية متعددة.

الكلمات المفتاحية: سم العقرب البني ذو الذيل الطويل، نشاط مضاد للبكتيريا، البيبتيدات النشطة بيولوجياً.

Résumé

Le venin de scorpion est une riche source de peptides bioactifs à la valeur clinique prometteuse qui pourrait conduire à la découverte et au développement de nouveaux médicaments.

Le but de cette étude est de rechercher toute activité antibactérienne dans tout le venin du scorpion *Androctonus australis Hector* peut contenir. Pour cette raison, nous lisons l'article de Zerouti *et al.* Et analysé ses résultats en les comparant à plusieurs autres études menées sur le venin de scorpion.

Les résultats obtenus montrent que le venin a une activité antibactérienne inhibitrice et fatale sur de quelques souches bactériennes. L'utilisation de méthodes biochimiques et de la microscopie électronique a révélé que le venin provoquait des changements majeurs au niveau de la paroi cellulaire et de la membrane des cellules bactériennes sensibles. Tous ces résultats obtenus encouragent la poursuite des recherches qui pourraient permettre d'exploiter cet effet dans de multiples domaines biotechnologiques.

Mots clés : venin de *Androctonus australis Hector*, activité antibactérienne, peptides bioactifs.

Abstract

Scorpion venom is a rich source of bioactive peptides with promising clinical value that may lead to the discovery and development of new drugs.

The purpose of this study is to search for any antibacterial activity in the whole venom of scorpion *Androctonus australis Hector* may contain. For this reason, we read the article of Zerouti *et al.* And analyzed its results by comparing them with several other studies conducted on scorpion venom.

The results obtained show that the venom has inhibitory and fatal antibacterial activity on some bacterial strains. The use of biochemical methods and electron microscopy revealed that the venom caused major changes in the level of the sensitive bacterial cells wall and membrane. All these results obtained encourage further research that may be able to exploit this effect in multiple biotechnological fields.

Key words: *Androctonus australis Hector* venom, antibacterial activity, bioactive peptides.