



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Revue Générale

Valorisation potentielle des biomolécules issues des venins de scorpions contre la COVID-19

Potential role of bioactive molecules from scorpion venoms against COVID-19

Adi-Bessalem Sonia ¹, Hammoudi-Triki Djélila, Laraba-Djebari Fatima ^{1*}

¹ USTHB, Faculty of Biological Sciences, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, BP 32 El-Alia, 16111, Bab-Ezzouar, Algiers, Algeria

RESUME

Les produits d'origine naturelle sont considérés comme une source précieuse de substances médicamenteuses et constituent une grande diversité structurale et fonctionnelle. Les venins, de par les propriétés de leurs composés représentent pour l'animal venimeux un moyen de défense contre des prédateurs et d'immobilisation de leurs proies. Ces venins sont responsables des effets néfastes induits lors d'une envenimation en induisant une stimulation du système nerveux autonome par des peptides toxiques, une libération massive des neurotransmetteurs et une réponse inflammatoire systémique excessive. Ces processus sont à l'origine des dommages tissulaires et d'une défaillance multiviscérale. Par ailleurs, certains des composants des venins représentent un potentiel pharmacologique d'intérêt dans le développement de nouveaux médicaments pouvant être utilisés dans plusieurs pathologies telles que la COVID-19.

La COVID-19 est une maladie infectieuse transmissible. Lors d'une infection, le virus SARS-CoV-2 induit une réaction immunitaire inadaptée associée à un orage cytokinique et à une coagulopathie, responsables d'un syndrome de détresse respiratoire dans les cas les plus graves. La pandémie de la COVID-19 a causé à travers le monde et ce depuis fin 2019, une crise sanitaire sans précédent et d'énormes pertes économiques. Dans cette revue bibliographique, les principales avancées scientifiques concernant essentiellement la réponse immunitaire et les mécanismes immunopathologiques induits lors d'une infection avec le SARS-CoV-2 seront décrites. Le rôle bénéfique des biomolécules isolées à partir des venins sera également rapporté pour une éventuelle utilisation de nouvelles biomolécules contre la COVID-19.

MOTS CLES: COVID-19, Envenimation, Immunopathogénie, Orage cytokinique, Biomolécules

ABSTRACT

Natural products are considered as an excellent source of novel drugs and continue to provide greater structural and functional diversity. Venoms, by the properties of their compounds, are used by venomous animal for their defense against predators and to immobilize the prey. These venoms are responsible for the harmful effects induced during envenomation by inducing stimulation of the autonomic nervous system by toxic peptides, massive release of neurotransmitters and an excessive systemic inflammatory response. These processes cause tissue damage and multiple organ failure. However, some of the components of the venoms represent a valuable pharmacological potential in the development of new drugs that can be used in several pathologies such as COVID-19. The infectious, COVID-19 disease, caused by SARS-CoV-2, can lead to an inappropriate immune response, consequently causing cytokine storm and coagulopathy, responsible for respiratory distress syndrome in the most severe cases. Since its onset, the COVID-19 pandemic has spread over the world; it has not only impacted human health, but also the individual behavior, the functioning of society and the economy of all countries.

This review provides an overview of the current evidence regarding immune response and the immune-pathological mechanisms involved during infection with SARS-CoV-2. The beneficial role of biomolecules isolated from venoms will be also presented as potential candidate molecules against COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, Envenomation, Immuno-pathogenesis, Cytokine storm, Biomolecules.

* Auteur Corredpondant. Tel.: +21323306777; Fax : +21323306779
Adresse Email: flaraba@hotmail.com. flaraba@usthb.dz

Date de soumission : 31- 12- 2020
Date de révision : 30-02-2021
Date d'acceptation : 28- 04-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781233

1. Introduction

Les sécrétions biologiques représentent une source de biomolécules pharmacologiques pouvant avoir un intérêt certain dans le développement de nouveaux médicaments [1]. Parmi ces sécrétions, les venins de scorpions présentent une dualité d'effets : *i*) néfastes, ils induisent lors d'une envenimation, une libération accrue de neurotransmetteurs qui affectent de nombreux organes vitaux et le déclenchement d'une réaction inflammatoire intense caractérisée par l'augmentation des cytokines et *ii*) bénéfiques de par certains de leurs composants pharmacologiques pouvant être utiles d'une part, comme outils extrêmement puissants pour étudier et caractériser certaines fonctions physiologiques vitales comme la transmission synaptique et d'autre part, pouvant être utiles dans le traitement de diverses pathologies telle que la COVID-19.

La COVID-19 est une maladie infectieuse transmissible causée par le coronavirus SARS-CoV-2. L'émergence au Royaume-Uni et en Afrique du Sud de deux nouveaux variants du SARS-CoV-2, plus contagieux, préoccupe la communauté scientifique internationale [2]. Le tableau clinique de la COVID-19 est très complexe, il peut entraîner, dans certains cas, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) mettant en danger le pronostic vital des patients. La réaction immunitaire en réponse à l'infection est un élément essentiel de la physiopathologie de la maladie.

La production exacerbée des médiateurs cytokiniques, ou orage cytokinique, sont à l'origine de lésions tissulaires et du SDRA. Par ailleurs, l'activation abondante des facteurs de coagulation et des plaquettes conduit à l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée responsable de plusieurs thromboses microvasculaires généralisées, et de dysfonctionnement de plusieurs organes vitaux [3, 4]. Plusieurs approches thérapeutiques sont en cours de développement pour

une meilleure prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2. De nombreuses équipes de recherche s'attèlent à découvrir de nouveaux traitements parmi lesquels des molécules bioactives à partir de sources naturelles [5, 6]. Les venins constituent une source inépuisable de composés actifs pouvant être utiles aussi bien dans le traitement, le diagnostic ainsi que pour la découverte et la mise au point de nouveaux médicaments [7].

Dans cette revue, des avancées sur la compréhension des mécanismes de la physiopathologie et de la réponse immunitaire induite par le SARS-CoV-2 seront rapportées. Au vu du rôle bénéfique et de l'intérêt de certaines biomolécules isolées à partir des venins, de nouvelles perspectives thérapeutiques contre la COVID-19 seront suggérées.

2. Infection et réponse immunitaire induite par le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2, virus à ARN appartenant au genre des Bêta-coronavirus, comporte un seul brin d'ARN, entouré d'une capsid et d'une enveloppe externe. Il est constitué de quatre protéines structurales, qui sont, la nucléocapsid (N), la membrane (M), l'enveloppe (E) et la protéine « Spike » (S) [8]. Cette dernière joue un rôle crucial dans l'infection, car elle contient le domaine de liaison (RBD, receptor binding domain) aux récepteurs qui permet l'attachement du virus à la cellule hôte. La protéine S se fixe à son récepteur, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est présent à la surface des cellules afin de pénétrer dans les cellules hôtes. L'ACE2 est fortement exprimée sur les cellules alvéolaires de type 2, dans les tissus cardiopulmonaires, le tractus gastro-intestinal, les cellules immunitaires (monocytes, macrophages et cellules dendritiques) et d'autres tissus.

La sérine protéase TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) coopère avec l'ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule [8]. L'attachement du

SARS-CoV-2 à son récepteur conduit à une régulation négative de l'expression de l'ACE2, entraînant l'accumulation de l'angiotensine II (Ang II) (Figure 1), [9].

L'Ang II, connue pour être l'un des vasoconstricteurs les plus puissants, favorise divers effets délétères médiés par les récepteurs ATR1, notamment le stress oxydatif, la réponse pro-inflammatoire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose. Elle augmente également l'hypercoagulabilité en favorisant l'expression du facteur tissulaire (TF) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) (Figure 1), [10]. Par ailleurs, le SARS-CoV-2 peut également entrer dans la cellule hôte à travers les récepteurs CD147, GRP78, CD209 (DC-SIGN) et CD299 (CLEC4M) [11].

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs PRRs (Pattern Recognition Receptors) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7,8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines virales de surface (TLR2, TLR4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) pour transcrire les gènes des cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-6) et l'IFN de type 1 qui favorise l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) (Figure 1) [12, 13]. Les gènes de la voie de NF- κ B semblent être surexprimés dans les formes sévères se traduisant par des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Chaque cytokine étant capable de stimuler la synthèse et la sécrétion d'autres cytokines, il se forme alors une boucle de régulation positive menant à un orage cytokinique [14].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, elle permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T, CD8 et NK) conduisant ainsi à la lyse des cellules infectées [15]. Des travaux ont montré que la production et l'activité des IFN de type I sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères de la COVID-19 [16, 17].

Le SARS-CoV2, comme les autres virus à ARN, semble être capable de provoquer la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), des espèces réactives azotées (ERA) et la production de composés toxiques (telles que la myéloperoxydase et l'élastase) responsables des lésions cellulaires. L'effet délétère des ERO sur les fonctions des cellules pulmonaires et des globules rouges (GR) pourrait contribuer à un état d'insuffisance respiratoire

hypoxique observée dans les cas les plus sévères de COVID-19 [18].

Des études ont montré que les ERO sont un ligand puissant et un médiateur direct pour déclencher l'inflammasome NLRP3 (récepteurs P3 de type NOD), entraînant une sécrétion d'une cytokine hautement inflammatoire l'IL-1 β et l'induction de la pyroptose, une forme inflammatoire de mort cellulaire [19].

Plusieurs chimiokines sont également hyper-produites, parmi elles, les CXCL17, CCL2/ CCL8, CCL7 et CXCL9/CXCL16 qui interviennent respectivement dans le recrutement des macrophages alvéolaires, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes (LT et NK) [16, 17]. Des données cliniques indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et celui des lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 sévère. Les taux de neutrophiles sont significativement plus élevés, tandis que le pourcentage des lymphocytes, des éosinophiles, des basophiles et des monocytes est réduit (Figure 1), [14, 20, 21]. La déplétion des lymphocytes T dans le sang et leur accumulation dans les poumons seraient à l'origine du syndrome de la détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de l'orage cytokinique [14].

Plusieurs mécanismes seraient responsables de la déplétion et du dysfonctionnement des lymphocytes : i) le SARS-CoV-2 infecterait directement les lymphocytes T par le biais d'interaction entre la protéine S et les récepteurs ACE2 ; ii) la diminution du nombre de lymphocytes T serait inversement corrélée aux taux des cytokines (TNF- α , de l'IL-6 et de l'IL-10), favorisant ainsi l'épuisement des lymphocytes T de manière concomitante à la progression de la maladie ; iii) le virus SARS-CoV-2 pourrait induire une atrophie de la rate et une nécrose des ganglions lymphatiques provoquant ainsi une lymphopénie ; iv) une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang des cas atteints sévèrement par la COVID-19 serait responsable de l'inhibition de la prolifération lymphocytaire [22].

Au vu de l'importance des anticorps contre une éventuelle réinfection, la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 a été aussi étudiée [13, 21]. L'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse anticorps dans les 7 à 14 jours. Des taux d'IgM, d'IgG et d'IgA ont été détectés chez presque toutes les personnes infectées, les IgG quant à eux, ils persistent durant plusieurs semaines même après rétablissement (Figure 1), [13, 21]. Les anticorps les plus fréquemment détectés sont dirigés contre les protéines N et S du SARS-CoV-2 [23].

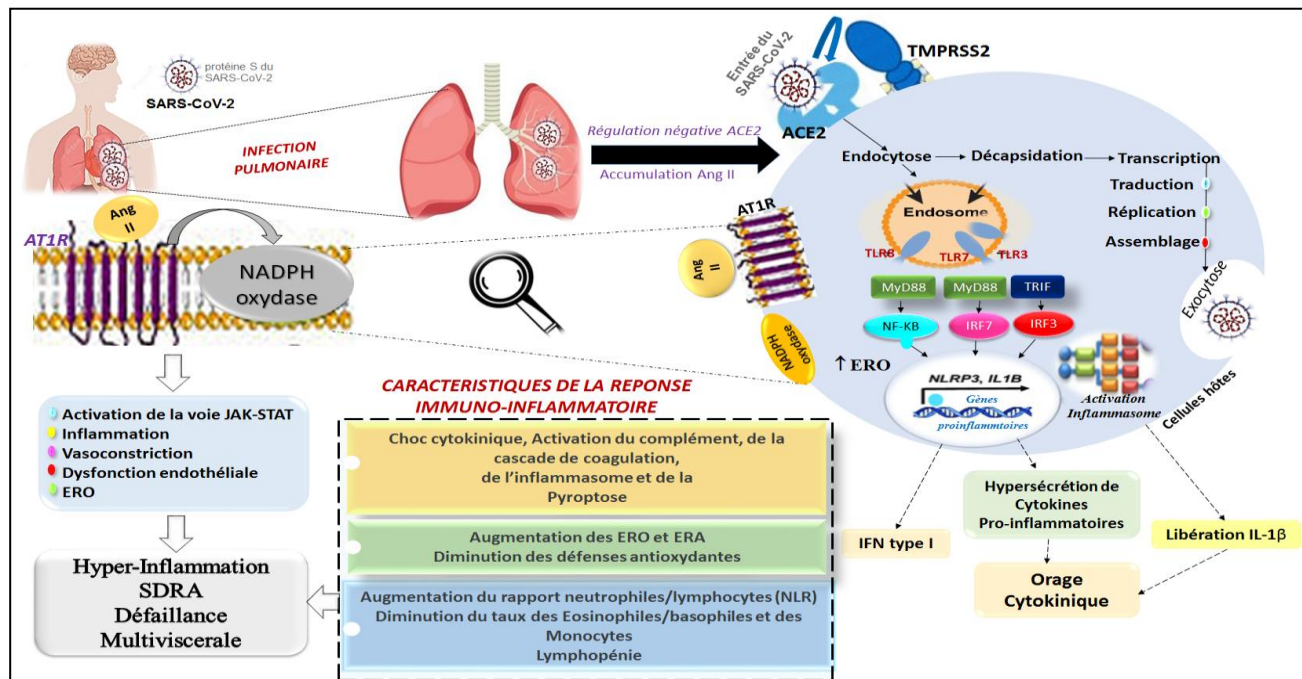


Figure 1: Réponse immunitaire induite par le SARS-CoV-2. (ACE2: « Angiotensin-converting enzyme » type 2, Ang: angiotensine, AT1R: Angiotensin II type 1 receptor, ERO: espèces réactives de l'oxygène, ERA: espèces réactives de l'azote, SDR : syndrome de détresse respiratoire aiguë) [3, 4, 8, 9, 13, 16, 17, 21].

3. Physiopathologie du COVID-19

L'aggravation du tableau clinique des personnes atteintes de la COVID-19 dépend de l'activation du système immunitaire et de l'amplification de la réponse inflammatoire [4]. Il a été rapporté que l'IL6 et le GM-CSF ont des effets délétères suite à une exacerbation de l'inflammation menant à une hypertension artérielle, une tachycardie évoluant vers une bradycardie, une hypoxie et des lésions de fibrose pulmonaire [11]. L'hyper-sécrétion des cytokines pro-inflammatoires pourrait être à l'origine d'une dysfonction endothéliale qui se traduit par un déséquilibre de la balance entre les facteurs procoagulants et anticoagulants en faveur de la formation de thromboses [11]. L'hypoxie secondaire à l'atteinte respiratoire peut également être à l'origine de thrombose [24]. La coagulation intravasculaire disséminée est l'étape ultime de la coagulopathie liée au sepsis et ne semble survenir que dans les formes terminales de la COVID-19 [25].

Des désordres endothéliaux systémiques peuvent également affecter de multiples organes allant aux atteintes neurologiques (confusion), respiratoires (détresse respiratoire), cardiovasculaires (hypoxie et

dépression myocardique), rénales et hépatiques (insuffisance rénale et hépatique aiguë).

La libération des ERO/ERA, notamment le monoxyde d'azote (NO), par les cellules immunitaires et les cellules endothéliales altérées, participe également à la défaillance multiviscérale et à l'installation d'un choc septique [18].

Le SARS-CoV-2 a également un neurotropisme cérébral lié à la présence de récepteurs ACE2 au niveau des cellules gliales et des neurones impliquant plusieurs mécanismes physiopathologiques, incluant une toxicité cellulaire directe et la neuro-inflammation induite par la réponse systémique à l'infection [25].

4. Dualité des effets pharmacologiques des venins de scorpions

4.1. Effets délétères des venins : Envenimation scorpionique et Immunopathogénèse

Les venins sont des sécrétions toxiques d'animaux venimeux synthétisées et stockées dans une glande exocrine spécialisée, la glande à venin. Ils jouent un rôle

important dans la prédation et de défense contre d'éventuels agresseurs. Les venins de scorpions renferment un ensemble de biomolécules ayant des propriétés pharmacologiques diverses, les plus étudiées d'entre elles, sont ses neurotoxines actives sur les mammifères [26].

Après une envenimation, ces neurotoxines se fixent sur leurs cibles biologiques, les canaux ioniques des terminaisons neuronales. Ils induisent la dépolarisation de la membrane axonale et la libération massive de plusieurs neurotransmetteurs comme les catécholamines, l'acétylcholine, le glutamate, le gamma-amino butyric acid (GABA), les neuropeptides Y (peptides vasoconstricteurs), la substance P en affectant négativement divers systèmes notamment le tractus gastro-intestinal et les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et nerveux (Figure 2), [26, 27]. Outre, l'action des neurotoxines à travers l'axe neuro-immuno-endocrine, les composants du venin peuvent induire la production de médiateurs pro-inflammatoires en interagissant avec les récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires du système immunitaire inné. L'interaction entre les composants du venin (Venom-Associated Molecular Patterns : VAMPs) et les TLR2 et/ou TLR4 entraîne l'activation des voies de signalisation qui induisent la régulation positive des cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-6), des chimiokines (IL-8, RANTES et MCP-1) et des molécules co-stimulantes conduisant à diverses fonctions des cellules immunitaires, notamment, la migration cellulaire, l'activation de la NADPH-oxydase et la phagocytose [28, 29].

Lors d'une envenimation scorpionique, l'activation du système immunitaire participe à l'apparition et à l'accentuation des dommages tissulaires et à la défaillance systémique. Dans les cas sévères, cette activation engendre une réponse inflammatoire aiguë comparable à un syndrome inflammatoire infectieux [30]. L'augmentation des taux des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α , INF γ et IL-1 α) est généralement corrélée à la gravité de l'envenimation [30, 31, 32, 33, 34].

Les cytokines ont des effets différents tels que le recrutement et l'activation des cellules immunitaires, la stimulation de la libération des autres facteurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes et facteurs activateurs des plaquettes (PAF)), la production des protéines de la phase aiguë, et l'induction de la production des radicaux libres (Figure 2).

Le stress oxydant représente aussi un des acteurs essentiels dans la pathogénie de l'ES. Lors d'une envenimation, ce stress se manifeste par une peroxydation lipidique et une oxydation des protéines [35]. Il joue un rôle important dans l'activation de l'inflammasome NLRP3 pour libérer l'IL-1 β et dans la production des médiateurs lipidiques (PGE2 et LTB4) [36].

Par ailleurs, les ERO produits, tel que l'anion superoxyde, libéré au site inflammatoire peuvent également provoquer l'activation des métalloprotéases matricielles (MMPs) [37].

Tous ces événements créent un état de stress oxydatif conduisant à des dommages cellulaires et à la génération de DAMPs (Danger Associated-Molecular Patterns) également reconnus par les récepteurs de type TLR4 et TLR2, qui peuvent ainsi conduire à une exacerbation et à une amplification de l'inflammation lors d'une envenimation sévère (Figure 2), [29]. Les composants de venin peuvent également activer le système Rénine-Angiotensine (SRA).

Ce système hormonal intervient dans la régulation de plusieurs fonctions vitales notamment cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. L'effecteur principal du SRA est l'angiotensine II impliquée dans le processus inflammatoire et dans l'augmentation du stress oxydatif observés après une envenimation (Figure 2) [37].

L'activation du système du complément joue un rôle crucial dans l'inflammation ; les fragments du complément C3a et C5a sont responsables de la libération de l'histamine, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la chimiotaxie des leucocytes au site inflammatoire, de la dégranulation des cellules phagocytaires (Figure 2) [38].

L'augmentation de la perméabilité vasculaire peut exacerber l'œdème pulmonaire et les altérations cardiaques compromettant ainsi le pronostic vital [34, 38].

Les venins de scorpions peuvent entraîner diverses manifestations pathologiques telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) pouvant être à l'origine d'une défaillance multiviscérale (Figure 2), [30, 39, 40].

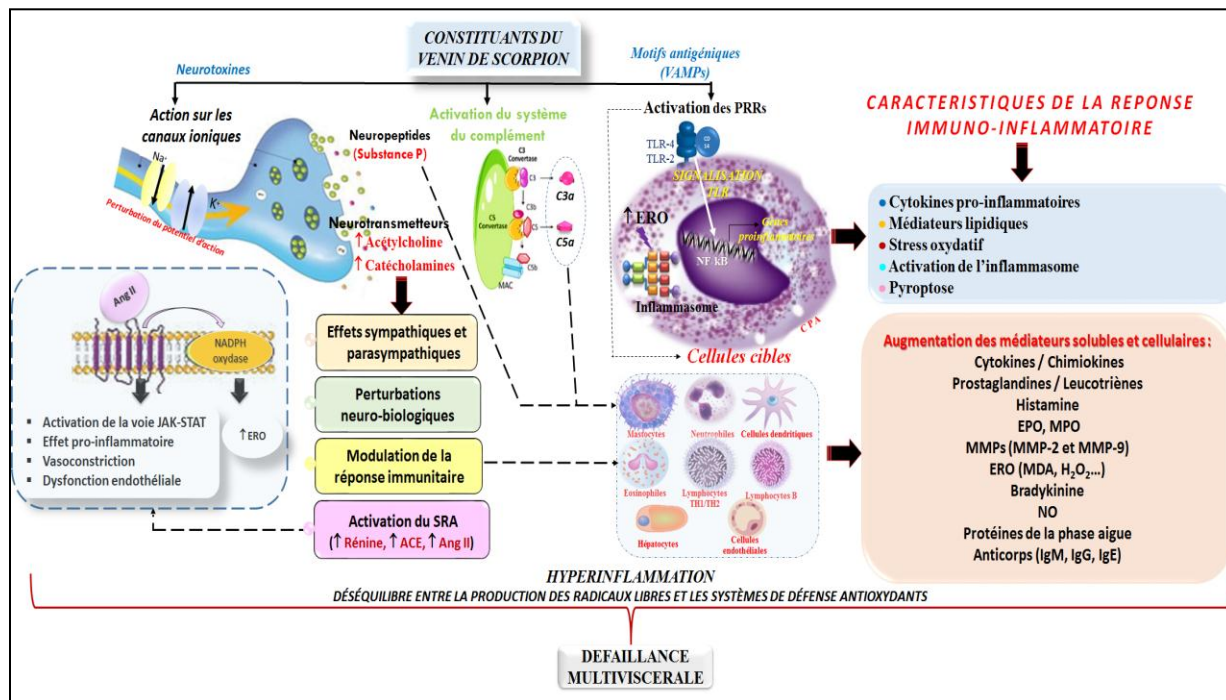


Figure 2 : Réponse neuro-immuno-inflammatoire associée à l'envenimation scorpionique. (ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, Ang II : Angiotensine 2, AT1R: Ang II type 1 Receptor, ERO: Espèces Réactives de l'Oxygène, ERA: Espèces Réactives de l'Azote, EPO : Eosinophile Peroxydase, MDA: Malondialdéhyde, MMPs : Matrix Metalloproteinases, MPO : Myéloperoxydase, NO : Monoxyde d'Azote, PRRs : Pattern recognition receptors, TLR: Toll-like receptors, VAMPs : Venom-Associated Molecular Patterns) [26 , 27 , 29, 30 , 31 , 32 , 33 , 34 , 37 , 40]

4.2. Effets bénéfiques et caractéristiques de biomolécules isolées à partir des venins : Perspectives de traitements de la COVID-19

Compte tenu de la pandémie de l'infection au SARS-CoV-2, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées pour traiter la COVID-19, des médicaments ayant une activité antivirale potentielle telle que la chloroquine, des analogues nucléosidiques, des agents anti-protéases, des médicaments ciblant l'entrée du virus médiée par l'ACE-2 en utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine S, et des médicaments aux propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes et anticorps monoclonaux pour l'inhibition de l'orage cytokinique (Figure 3), [41]. Toutes ces approches restent encore soit inefficaces soit en cours de validation, à ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour assurer une meilleure efficacité. La recherche de nouvelles molécules naturelles et bioactives utilisables en thérapeutique serait un enjeu majeur pour la santé publique. Les venins présentent

certes des effets délétères, ils constituent cependant, une richesse moléculaire de substances bioactives d'intérêt certain. Un des exemples de médicament isolé à partir du venin de serpent *Bothrops jararaca*, est le Captopril un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette molécule commercialisée par les Laboratoires Bristol-Myers Squibb, a reçu une autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) en avril 1981. Depuis, de nombreuses études ont été menées pour isoler et caractériser des biomolécules à partir des extraits venimeux. De nombreuses molécules sont isolées à partir des venins de scorpions présentant des activités biologiques (antivirale, immunomodulatrice, anti-inflammatoire, anticoagulante, anti-tumorale et inhibitrice des protéases) [1, 42]. Plus de 50 peptides antimicrobiens isolés à partir d'environ 25 espèces de scorpions sont actuellement répertoriés [42]. Toutes ces biomolécules pourraient contribuer à la lutte contre le SARS-COV-2 et/ou ses effets délétères (Tableau 1), [1].

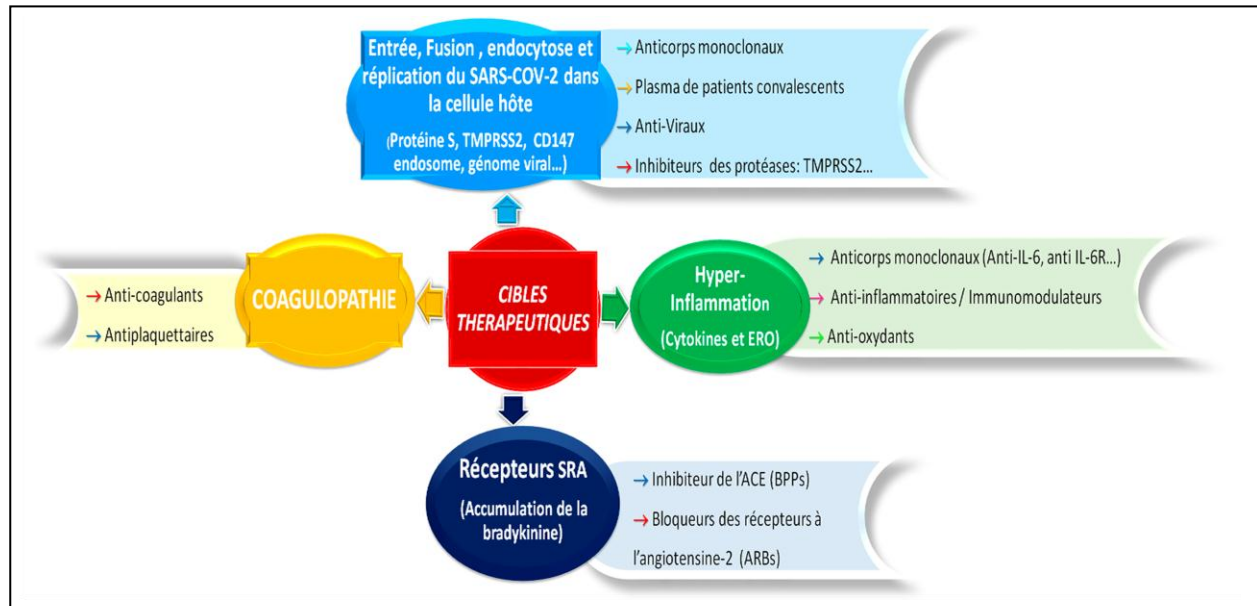


Figure 3 : Cibles thérapeutiques potentielles contre la COVID-19. (BPPs : Bradykinin-Potentiating Peptides, SRA : Système Rénine-Angiotensine, ARBs : angiotensin II receptor blockers, ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène).

Tableau 1. Les principales biomolécules isolées à partir des venins de scorpion susceptibles d'être testées contre la COVID-19.

Espèces de scorpions	Molécules	Mode d'action	Ref	Rôle Potentiel contre la COVID-19
<i>Lychas mucronatus</i>	SdPI, LmKTT-1a, LmKTT-1b et LmKTT-1c	Inhibiteur de protéase à sérine	[43]	Inhibition potentielle de la sérine protéase: TMPRSS2
<i>Hadrurus gertschi</i>	Hg1			
<i>Buthus martensi</i>	BmKTT-1, BmKTT-2 et BmKTT-3			
<i>Buthus martensi</i>	BmKPI	Inhibiteur de protéase à sérine de type Kunitz	[44]	
<i>Scorpio psjendeki</i>	SjAPI	Inhibiteurs de protéases à sérine de type Ascaris		
<i>Anuroctonus phaiodactylus</i>	Phaiodactylipin	Activité anticoagulante	[45]	Anticoagulant
<i>Pandinus imperator</i>	IpTxi			
<i>Lychas mucronatus</i>	Mucroporine M1	Activité antivirale contre les virus à ARN (MeV, SARS-CoV et H5N1)	[46]	Inhibition de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane
<i>Tityus serrulatus</i>	Non identifiées	Inhibiteur de la libération du TNF- α et de l'IL-6 Activité anti-inflammatoire	[47]	Réduction de l'orage cytokinique
<i>Androctonus crassicauda</i>	Non identifiées	Induction de la production de l'IL-12 et de l'IFN- γ (Activation de la voie TH1)	[48]	Renforcement de la réponse antivirale
<i>Scorpiops tibetanus,</i>	St20	Activité immunosuppressive et anti-inflammatoire (Inhibition du TNF- α)	[49]	Réduction de l'orage cytokinique
<i>Mesobuthus martensii Karsch</i>	BmKbpp	Activité antioxydante (réduction du superoxyde)	[50]	Réduction du stress oxydatif
<i>Tityus serrulatus</i>	T	Inhibiteur de l'ACE (BPPs)	[51]	Prévention des effets de l'angiotensine 2
<i>Buthus occitanus</i>	K12		[52]	
<i>Buthus martensii Karsch</i>	BmKbpp		[53]	

5. Conclusion

La COVID-19 est une maladie complexe, qui implique des phases virale, inflammatoire et thrombotique. Une meilleure compréhension de chacune des phases est fondamentale, puisqu'elle permettra de choisir la thérapeutique la plus adaptée. Paradoxalement à leur toxicité, la richesse extraordinaire des venins de scorpions et la diversité structurelle et fonctionnelle de leurs constituants constituent une source potentielle pour le développement de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et biotechnologique qui reste encore à exploiter. Même si de nombreux composés issus à partir des venins ont déjà été caractérisés, des études plus approfondies sur ces composants sont nécessaires pour élucider leurs mécanismes moléculaires et cellulaires afin de valoriser leurs effets thérapeutiques.

6. Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

7. Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

8. Références

1. Ahmadi S.; Knerr J.M.; Argemi L.; Bordon K.C.F.; Pucca M.B.; Cerni F.A.; Arantes E.C.; Caliskan F.; Laustsen A.H. (2020) Scorpion Venom: Detriments and Benefits. *Biomedicines*.8(5). Epub 2020/05/16.
2. Fontanet A.; Autran B.; Lina B.; Kieny M.P.; Karim S.S.A.; Sridhar D. (2021) SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. Epub 2021/02/15.
3. Tay M.Z.; Poh C.M.; Renia L.; MacAry P.A.; Ng L.F.P. (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews Immunology*.20(6):363-74. Epub 2020/04/30.
4. Zhou P.; Yang X.L.; Wang X.G.; Hu B.; Zhang L.; Zhang W.; Si H.R.; Zhu Y.; Li B.; Huang C.L.; Chen H.D.; Chen J.; Luo Y.; Guo H.; Jiang R.D.; Liu M.Q.; Chen Y.; Shen X.R.; Wang X.; Zheng X.S.; Zhao K.; Chen Q.J.; Deng F.; Liu L.L.; Yan B.; Zhan F.X.; Wang Y.Y.; Xiao G.F.; Shi Z.L. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*.579(7798):270-3. Epub 2020/02/06.
5. Boozari M.; Hosseinzadeh H. (2021) Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and

novel studies. *Phytotherapy research* : PTR.35(2):864-76. Epub 2020/09/29.

6. Williamson G.; Kerimi A. (2020) Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochemical pharmacology*.178:114123. Epub 2020/07/01.
7. Uzair B.; Bint E.I.S.; Khan B.A.; Azad B.; Mahmood T.; Rehman M.U.; Braga V.A. (2018) Scorpion Venom Peptides as a Potential Source for Human Drug Candidates. *Protein and peptide letters*.25(7):702-8. Epub 2018/06/21.
8. Hoffmann M.; Kleine-Weber H.; Schroeder S.; Kruger N.; Herrler T.; Erichsen S.; Schiergens T.S.; Herrler G.; Wu N.H.; Nitsche A.; Muller M.A.; Drosten C.; Pohlmann S. (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*.181(2):271-80 e8. Epub 2020/03/07.
9. Miesbach W. (2020) Pathological role of angiotensin II in severe COVID-19. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*.4(2):e138.
10. Celi A.; Cianchetti S.; Dell'Omo G.; Pedrinelli R. (2010) Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy*.8(12):1723-9. Epub 2010/11/27.
11. Wang K.; Chen W.; Zhou Y.-S.; Lian J.-Q.; Zhang Z.; Du P.; Gong L.; Zhang Y.; Cui H.-Y.; Geng J.-J. (2020) SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*.
12. Finlay B.B.; McFadden G. (2006) Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*.124(4):767-82. Epub 2006/02/25.
13. Li G.; Fan Y.; Lai Y.; Han T.; Li Z.; Zhou P.; Pan P.; Wang W.; Hu D.; Liu X.; Zhang Q.; Wu J. (2020) Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*.92(4):424-32. Epub 2020/01/26.
14. Xu Z.; Shi L.; Wang Y.; Zhang J.; Huang L.; Zhang C.; Liu S.; Zhao P.; Liu H.; Zhu L.; Tai Y.; Bai C.; Gao T.; Song J.; Xia P.; Dong J.; Zhao J.; Wang F.S. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*.8(4):420-2. Epub 2020/02/23.
15. Commins S.P.; Borish L.; Steinke J.W. (2010) Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*.125(2 Suppl 2):S53-72. Epub 2009/11/26.
16. Blanco-Melo D.; Nilsson-Payant B.E.; Liu W.C.; Uhl S.; Hoagland D.; Moller R.; Jordan T.X.; Oishi K.; Panis M.; Sachs D.; Wang T.T.; Schwartz R.E.;

- Lim J.K.; Albrecht R.A.; tenOever B.R. (2020) Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*.181(5):1036-45 e9. Epub 2020/05/18.
17. Hadjadj J.; Yatim N.; Barnabei L.; Corneau A.; Boussier J.; Smith N.; Pere H.; Charbit B.; Bondet V.; Chenevier-Gobeaux C.; Breillat P.; Carlier N.; Gauzit R.; Morbieu C.; Pene F.; Marin N.; Roche N.; Szwebel T.A.; Merklings S.H.; Treluyer J.M.; Veyer D.; Mouthon L.; Blanc C.; Tharaux P.L.; Rozenberg F.; Fischer A.; Duffy D.; Rieux-Laucat F.; Kerneis S.; Terrier B. (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*.369(6504):718-24. Epub 2020/07/15.
18. Laforge M.; Elbim C.; Frere C.; Hemadi M.; Massaad C.; Nuss P.; Benoliel J.J.; Becker C. (2020) Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature reviews Immunology*.20(9):515-6. Epub 2020/07/31.
19. Ratajczak M.Z.; Kucia M. (2020) SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*.1-4.
20. Mehta P.; McAuley D.F.; Brown M.; Sanchez E.; Tattersall R.S.; Manson J.J. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*.395(10229):1033-4. Epub 2020/03/21.
21. Yang X.; Yu Y.; Xu J.; Shu H.; Xia J.; Liu H.; Wu Y.; Zhang L.; Yu Z.; Fang M.; Yu T.; Wang Y.; Pan S.; Zou X.; Yuan S.; Shang Y. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*.8(5):475-81. Epub 2020/02/28.
22. Yang L.; Liu S.; Liu J.; Zhang Z.; Wan X.; Huang B.; Chen Y.; Zhang Y. (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*.5(1):128. Epub 2020/07/28.
23. Ju B.; Zhang Q.; Ge J.; Wang R.; Sun J.; Ge X.; Yu J.; Shan S.; Zhou B.; Song S.; Tang X.; Lan J.; Yuan J.; Wang H.; Zhao J.; Zhang S.; Wang Y.; Shi X.; Liu L.; Wang X.; Zhang Z.; Zhang L. (2020) Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*.584(7819):115-9. Epub 2020/05/27.
24. Gupta N.; Zhao Y.Y.; Evans C.E. (2019) The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*.181:77-83. Epub 2019/08/04.
25. Qin C.; Zhou L.; Hu Z.; Zhang S.; Yang S.; Tao Y.; Xie C.; Ma K.; Shang K.; Wang W.; Tian D.S. (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.71(15):762-8. Epub 2020/03/13.
26. Martin-Eauclaire M.F.; Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F.; Bougis P.E. (2019) Serotherapy against Voltage-Gated Sodium Channel-Targeting alphaToxins from *Androctonus Scorpion Venom*. *Toxins*.11(2). Epub 2019/01/27.
27. Laraba-Djebari F.; Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D. (2015) Scorpion venoms: pathogenesis and biotherapies. *Toxinology-Scorpion Venoms*; Springer Netherlands: Berlin, Germany.4:63-85.
28. Zoccal K.F.; Bitencourt Cda S.; Paula-Silva F.W.; Sorgi C.A.; de Castro Figueiredo Bordon K.; Arantes E.C.; Faccioli L.H. (2014) TLR2, TLR4 and CD14 recognize venom-associated molecular patterns from *Tityus serrulatus* to induce macrophage-derived inflammatory mediators. *PloS one*.9(2):e88174. Epub 2014/02/12.
29. Khemili D.; Laraba-Djebari F.; Hammoudi-Triki D. (2020) Involvement of Toll-like Receptor 4 in Neutrophil-Mediated Inflammation, Oxidative Stress and Tissue Damage Induced by Scorpion Venom. *Inflammation*.43(1):155-67. Epub 2019/10/28.
30. D'Suze G.; Moncada S.; Gonzalez C.; Sevcik C.; Aguilar V.; Alagon A. (2003) Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumour necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus scorpion sting*. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.41(3):367-75. Epub 2003/02/05.
31. Magalhaes M.M.; Pereira M.E.; Amaral C.F.; Rezende N.A.; Campolina D.; Bucarechi F.; Gazzinelli R.T.; Cunha-Melo J.R. (1999) Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.37(8):1155-64. Epub 1999/07/10.
32. Abdoon N.A.; Fatani A.J. (2009) Correlation between blood pressure, cytokines and nitric oxide in conscious rabbits injected with *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.54(4):471-80. Epub 2009/05/27.
33. 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. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.98(4):240-50. Epub 2004/03/31.

34. Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F. (2008) Pathophysiological effects of *Androctonus australis hector* scorpion venom: tissue damages and inflammatory response. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*.60(4-5):373-80. Epub 2008/06/04.
35. Dousset E.; Carrega L.; Steinberg J.G.; Clot-Faybesse O.; Jouirou B.; Sauze N.; Devaux C.; Autier Y.; Jammes Y.; Martin-Eauclaire M.F.; Guieu R. (2005) Evidence that free radical generation occurs during scorpion envenomation. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*.140(2):221-6. Epub 2005/05/24.
36. Zoccal K.F.; Sorgi C.A.; Hori J.I.; Paula-Silva F.W.; Arantes E.C.; Serezani C.H.; Zamboni D.S.; Faccioli L.H. (2016) Opposing roles of LTB4 and PGE2 in regulating the inflammasome-dependent scorpion venom-induced mortality. *Nature communications*.7:10760. Epub 2016/02/26.
37. Sifi A.; Adi-Bessalem S.; Laraba-Djebari F. (2017) Role of angiotensin II and angiotensin type-1 receptor in scorpion venom-induced cardiac and aortic tissue inflammation. *Experimental and molecular pathology*.102(1):32-40. Epub 2016/12/14.
38. Bertazzi D.T.; de Assis-Pandochi A.I.; Talhaferro V.L.; Caleiro Seixas Azzolini A.E.; Pereira Crott L.S.; Arantes E.C. (2005) Activation of the complement system and leukocyte recruitment by *Tityus serrulatus* scorpion venom. *International immunopharmacology*.5(6):1077-84. Epub 2005/04/15.
39. Petricevich V.L. (2010) Scorpion venom and the inflammatory response. *Mediators of inflammation*.2010:903295. Epub 2010/03/20.
40. Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F. (2015) Scorpion venom interactions with the immune system. *Scorpion Venoms Dordrecht: Springer Netherlands*.87-107.
41. Boopathi S.; Poma A.B.; Kolandaivel P. (2020) Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of biomolecular structure & dynamics*.1-10. Epub 2020/04/21.
42. 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):1025-43. Epub 2018/05/18.
43. Hakim M.; Yang S. (2016) Discoveries of Serine Protease Inhibitors from Scorpions. *J Proteom Bioinform*.9:101-6.
44. Chen Z.; Cao Z.; Li W.; Wu Y. (2013) Cloning and characterization of a novel Kunitz-type inhibitor from scorpion with unique cysteine framework. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.72:5-10. Epub 2013/06/12.
45. Valdez-Cruz N.A.; Batista C.V.; Possani L.D. (2004) Phaiodactylipin, a glycosylated heterodimeric phospholipase A from the venom of the scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. *European journal of biochemistry*.271(8):1453-64. Epub 2004/04/07.
46. 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):3967-72. Epub 2008/09/10.
47. Zoccal K.F.; Bitencourt Cda S.; Secatto A.; Sorgi C.A.; Bordon Kde C.; Sampaio S.V.; Arantes E.C.; Faccioli L.H. (2011) *Tityus serrulatus* venom and toxins Ts1, Ts2 and Ts6 induce macrophage activation and production of immune mediators. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.57(7-8):1101-8. Epub 2011/05/10.
48. Saadi S.; Assarehzadegan M.A.; Pipelzadeh M.H.; Hadaddezfuli R. (2015) Induction of IL-12 from human monocytes after stimulation with *Androctonus crassicauda* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.106:117-21. Epub 2015/09/30.
49. Xiao M.; Ding L.; Yang W.; Chai L.; Sun Y.; Yang X.; Li D.; Zhang H.; Li W.; Cao Z.; Wu Y.; Li J.; Li S.; Chen Z. (2017) St20, a new venomous animal derived natural peptide with immunosuppressive and anti-inflammatory activities. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.127:37-43. Epub 2017/01/13.
50. Zeng X.C.; Wang S.; Nie Y.; Zhang L.; Luo X. (2012) Characterization of BmKbpp, a multifunctional peptide from the Chinese scorpion *Mesobuthus martensii* Karsch: gaining insight into a new mechanism for the functional diversification of scorpion venom peptides. *Peptides*.33(1):44-51. Epub 2011/11/26.
51. Ferreira L.A.; Alves E.W.; Henriques O.B. (1993) Peptide T, a novel bradykinin potentiator isolated from *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.31(8):941-7. Epub 1993/08/01.
52. Meki A.R.; Nassar A.Y.; Rochat H. (1995) A bradykinin-potentiating peptide (peptide K12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*. *Peptides*.16(8):1359-65. Epub 1995/01/01.
53. Zeng X.C.; Li W.X.; Peng F.; Zhu Z.H. (2000) Cloning and characterization of a novel cDNA sequence encoding the precursor of a novel venom peptide (BmKbpp) related to a bradykinin-potentiating peptide from Chinese scorpion *Buthus martensii* Karsch. *IUBMB life*.49(3):207-10. Epub 2000/06/27.