

B L'asticothérapie

.B.1. Historique

Les asticots sont utilisés depuis l'Antiquité. En effet, les plaies des soldats sur lesquelles étaient retrouvés des asticots, cicatrisaient plus vite ! Au 16^{ème} siècle, Ambroise Paré décrit les bienfaits de cette utilisation dans «le traité des blessures par arquebuse ». Les larves de mouche verte sont aussi utilisées sous Napoléon pour éviter le développement de gangrène sur les blessures de soldat.

Dans les années 20, Baer [11] a ensuite été l'un des premiers reconnu pour utiliser les larves de mouches Calliphoridées dans le traitement des plaies ouvertes suppurées . Sur 89 patients souffrant d'**ostéomyélite** chronique il a obtenu un taux de succès de 90% alors qu'à cette époque, le taux de mortalité des fractures ouvertes du membre inférieur est de 75%. L'apparition des antibiotiques et l'amélioration des techniques chirurgicales ont suppléé à cette technique. Ce n'est que vers le fin des années 80 que l'asticothérapie a connu un regain d'attention aux États Unis, en Allemagne, Grande-Bretagne, Suède, Suisse, Israël... Devant les échecs de la médecine moderne dans le traitement de certaines plaies infectées, des essais ont été tentés en dernière alternative avant l'amputation.

.B.2. Biologie et propriétés médicales des asticots

L'asticot est une forme immature de mouche. La mouche pond tous les 3 jours des paquets de 225 à 250 œufs qui éclosent pour donner des asticots de 1-2mm de long. Au bout de 4 jours, ils atteignent 1 centimètre. Cette prolificité rend l'élevage de mouches relativement aisé.

L'asticothérapie utilise des larves de mouches qui ont la particularité de se nourrir uniquement de tissus morts et d'exsudats sans léser les zones saines contrairement à d'autres larves de mouches. Les larves utilisées appartiennent à la famille des Calliphoridées, *Lucilia (phaenicia) sericata* est utilisée en grande majorité mais on rencontre aussi *Lucilia illustris*, *Phormia regina*. *Lucilia sericata*, mouche métallique verte, se rencontre partout dans le monde, elle est responsable de **myases** cutanées des ovins, Homme et autres mammifères. En effet, lors de surpopulation les tissus vivants sont attaqués induisant ainsi des myases, il est donc nécessaire de contrôler le nombre d'asticots, leur croissance et l'accumulation de déjections sur une plaie.

Pour expliquer l'action des asticots, différents mécanismes ont été décrits.

➔ Par simple action mécanique, leur présence entraîne une irritation conduisant à une sécrétion d'exsudat irrigant en continu la plaie (correspond à un rinçage de plaie), leur mouvement constant favorise directement la granulation. L'application d'asticots libres sur une plaie donne, en effet, un meilleur résultat que l'application de poches de gaze contenant des asticots [280].

➔ Quant aux mécanismes chimiques contribuant à la guérison de la plaie, ils sont progressivement éclaircis. L'asticot procède à une digestion extracorporelle en sécrétant des enzymes protéolytiques [251] (chymotrypsine, trypsine, métalloprotéase, aspartylprotéase) actives essentiellement sur les dépôts fibrineux nécrotiques humides. Les tissus nécrotiques sont liquéfiés puis ingérés avec les bactéries présentes. Un parage minutieux de la plaie est ainsi réalisé, plus

efficace que l'action manuelle d'un chirurgien. L'asticot stimule aussi la cicatrisation de la plaie par son excrétion/sécrétion. L'excrétion/sécrétion contient des facteurs trophiques favorisant la cicatrisation tels que l'allantoïne, le bicarbonate d'ammonium et des cytokines. Des travaux ont également mis en évidence un facteur de croissance agissant *in vitro* sur les fibroblastes [220]. L'excrétion/sécrétion inhibe la réponse pro-inflammatoire des neutrophiles sans affecter leur activité antimicrobienne [306]. Cette action enrayer le processus inflammatoire destructeur engagé lors de plaies chroniques.

➔ L'activité antibactérienne des asticots a fait l'objet de travaux avec des résultats contradictoires. Mumcuoglu *et al.* notaient que 80 % des *E. coli* étaient détruits au cours de leur passage dans le tube digestif des larves [195]. En revanche, Daeschlein *et al.* retrouvaient la persistance de souches vivantes de staphylocoques dans les déjections des larves [55]. Les travaux de Daeschlein *et al.* ont montré que les larves diminuent la charge bactérienne d'un facteur supérieur ou égal à 4, répondant plus aux caractéristiques d'un **antiseptique** que d'un **antibiotique**. Steenvoorde et Jukema ont suggéré que la répétition des applications pourrait améliorer l'action bactéricide [285].

.B.3. Utilisation des asticots

L'asticot-thérapie est utilisée pour traiter des plaies chroniques [139,194,295], ulcères [266] et **escarres**. L'objectif de l'application est de nettoyer les plaies des tissus nécrotiques, réduire la contamination bactérienne et stimuler la granulation. En effet, malgré des techniques chirurgicales précises pour retirer les tissus en voie de nécrose, les blessures difficiles à soigner restent un problème majeur. Ce type de problème est rencontré chez les personnes diabétiques, paraplégiques, présentant des troubles circulatoires, des stases lymphatiques, souffrant de **thalassémie**, **polycythémies**, carcinomes... Par exemple, l'ulcère du pied diabétique frappe à lui seul 600.000 personnes dans le monde chaque année, conduisant à des milliers d'amputations. Le traitement classique de cette affection peut durer deux ans et coûter 30.000 dollars.

Le Dr Mucuoglu rapporte l'efficacité des asticots sur des plaies persistantes depuis 1 à 200 mois malgré un traitement classique. De même Sherman *et al.* obtenaient 80 % de détersion complète sous larvothérapie contre seulement 48 % sous traitement conventionnel dans une étude comparative sur 145 plaies [265]

Les larves sont utilisées sous forme libre ou contenues dans un petit sac à mailles larges, mais infranchissables du fait d'une gaze imprégnée de polyvinyle alcool. Dans la technique «libre», les larves sont déposées librement sur la plaie protégée en périphérie par un pansement **hydrocolloïde**, puis l'ensemble est recouvert de compresses légèrement humidifiées et d'une bande à mailles larges peu serrée. Dans l'autre technique, des sachets sont déposés sur la plaie en veillant à la protection des berges (**hydrocolloïde** ou pâte à l'eau); ils sont ensuite recouverts de compresses légèrement humidifiées et d'une bande à mailles larges peu serrée. Des sensations de chatouillement sont rapportées dans la majorité des cas, 20 à 34% des patients ont une majoration de la douleur [281], aisément contrôlée par des antalgiques. L'acceptabilité du traitement est très bonne de la part des soignants comme des patients. A la fin du traitement, les larves sont noyées dans l'alcool et traitées comme des déchets à incinérer.

.B.4. Quelques exemples d'asticothérapie :

● **Amputation transmétatarsienne suite à une gangrène du pied** après traitement de fractures métatarsiennes multiples sur un homme de 43 ans [133]:

- Le moignon cicatrise très mal, des irrigations biquotidiennes et des **parages** de tissus nécrotiques bihebdomadaires sont nécessaires pendant 4 semaines (Photo 7, vues 1 et 2).

- La douleur importante et le caractère fastidieux et chronophage de ces soins « classiques » conduisent à l'utilisation d'asticots : 500 asticots sont appliqués et laissés 48h (Photo 7, vues 3 et 4) au bout desquelles le tissu fibrotique est réduit et un tissu de granulation sain est découvert (Photo 7, vue 5).

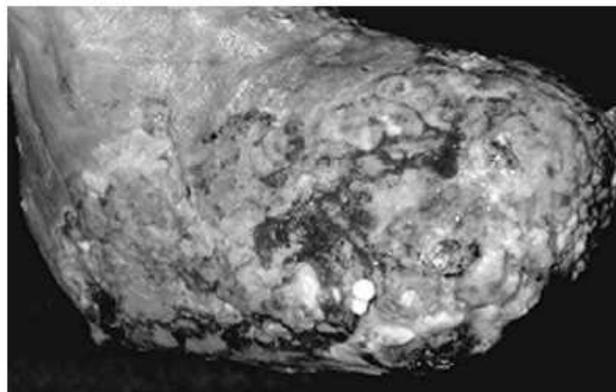
- L'application est renouvelée avec de nouveaux asticots pour 72h, parachevant le parage (Photo 8, vue 6).

- Le changement de pansement biquotidien et continué avec des irrigations, la peau repousse d'un cm par semaine et la plaie est entièrement cicatrisée 6 semaines après les applications d'asticots. (Photo 8 vue 7)

**Photo 7 Asticothérapie pour une gangrène d'une amputation transmétatarsienne
I. Mise en place de la thérapie**



(1) Vue dorsolatérale du pied : début de gangrène
Peau nécrosée et ischémique, traitement mis en place : changement quotidien du pansement et débridement hebdomadaire pendant 4 semaines



(2) Vue dorsolatérale du pied après 4 semaines :
fibrose excessive, escarres empêchant une cicatrisation par seconde intention



(3) Mise en place de l'asticothérapie : 500
asticots



(4) Asticots maintenus par un pansement
hydrocolloïde semi imperméable pendant 48h



(5) Plaie 48h après l'application initiale des asticots : les asticots ont multiplié leur
taille par 5, la plaie montre des saignements de bonne augure. Seconde application
d'asticots pendant 72h

Photo 8 Asticothérapie pour une gangrène d'une amputation transmétatarsienne II. Après asticothérapie



Vue médiale du pied



Vue dorsolatérale du pied



Vue plantaire du pied

(6) A,B,C : Vues du pied après 2 applications d'asticots : les marges de plaie continuent à se fermer par seconde intention. Désormais, le traitement consistera en des soins de plaies traditionnels (pansements humides puis pansements secs)



(7) Fermeture totale de la plaie 6 semaines après l'initiation de l'asticothérapie : présence d'une escarre focale distale secondaire à l'irritation due au dort de la chaussure.

© Source : Zeeshan S. Husain, Lawrence M. Fallat. Maggot Therapy for Wound Debridement in a Traumatic Foot-Degloving Injury: A Case Report *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 42(6):371-376, 2003

● **Usage de l'asticothérapie sur des plaies avec d'importants dépôts fibrineux et/ou nécrotiques humides** : lorsque la détersion autolytique classique associée à une détersion manuelle est soit inefficace, soit trop douloureuse, l'asticothérapie est indiquée. Exemple d'une détersion d'un ulcère du pied après application d'un sachet d'asticots pendant 3 jours (Photo 9) [33].

Photo 9 Asticothérapie pour un ulcère du pied



Ulcère du pied avant traitement



Larves en « biobaq » après trois jours



Le même ulcère après trois jours d'application des larves

© Source : E. Cartier, P. Combemale. Utilisation des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion des plaies chroniques *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008; 135(10):685-688.

.B.5. Perspectives

Il paraît de plus en plus évident que le rapport coût/efficacité/tolérance de l'asticothérapie est très avantageux. Thomas a estimé que la larvothérapie permettait un gain de temps important en termes de détersion [294], à l'origine d'un gain financier considérable. En France, le prix HT d'un sachet en avril 2008 varie de 129 euros pour le plus petit (2,5×4 cm = 150 larves) à 264 euros pour le plus grand (10×10 cm = 600 larves).

Depuis juin 2005, l'AFSSaPS a pris position par rapport au statut des larves de mouche qu'elle considère dorénavant comme répondant à la définition du médicament. En attendant d'une AMM, leur utilisation est sous Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis le 16 septembre 2006. Cette ATU n'est délivrée que pour une utilisation en milieu hospitalier, à la demande du médecin responsable.

C Utilisation de l'abeille vivante

L'apithérapie rassemble une gamme variée d'utilisations médicales des produits de la ruche. Miel, propolis, gelée royale, pollen sont utilisés depuis longtemps, des Egyptiens à Hippocrate, Avicennes et aujourd'hui encore. Remède de grand-mère contre le mal de gorge ; le miel est utilisé pour ses vertus cicatrisantes dans des hôpitaux. De même, la propolis et la gelée royale sont utilisées comme fortifiant, antiseptique. A cette énumération de produits appartenant à l'apithérapie, s'ajoute le venin d'abeille. On retrouve l'utilisation du venin d'abeille dès l'Antiquité. Pour la médecine traditionnelle chinoise, le venin représente le feu, un des 5 éléments fondamentaux. Le venin correspond donc au cœur et à l'intestin grêle et facilite la circulation du sang, régule le rythme cardiaque, agit sur le système nerveux central et les fibres motrices [227].

La médecine par le venin des abeilles est l'apipuncture ou Bee Venom Therapy (BVT), elle utilise la piqûre de l'abeille ouvrière. L'**apipuncture** est pratiquée aujourd'hui dans monde entier [277] et de nombreuses organisations conduisent des recherches pour étudier les effets thérapeutiques de l'abeille vivante.

.C.1. Principe de la thérapie et application pratique

C.1.1 Généralités sur la piqûre d'abeille

Le venin d'abeille, dans certains cas peut avoir des effets toxiques sur l'Homme. Il y a danger de mort à partir de 150 piqûres au m², ce qui équivaut à un seuil de 250 piqûres pour un adulte moyen (1,8 m² de peau). La mort survient après une hémorragie cérébrale et/ou une insuffisance rénale. Environ 0,5% à 2% de la population est allergique aux piqûres d'insectes; certains articles rapportent une fréquence de 4 à 5% [90]. Cette différence de prévalence s'explique par une définition de l'**hypersensibilité** différente selon les études.

La piqûre de l'abeille est toujours douloureuse. L'organisme de la plupart des individus s'habitue assez rapidement aux piqûres et y réagit très faiblement ou même pas du tout. Toutefois, même les personnes immunisées ressentent immédiatement, lors de la piqûre, une douleur assez forte qui reste raisonnable pendant quelques instants, s'amplifie puis décroît. Une substance (le peptide MCD) attaque les cellules de l'**épiderme** et les **mastocytes**, provoquant la libération de plusieurs substances dont l'**histamine**. C'est une question de quelques dizaines de secondes. Une petite **papule** apparaît, rougit, grossit, s'étend, durcit, brûle et est douloureuse, un œdème s'installe. L'infiltration de venin avec toutes ses conséquences atteint son apogée le lendemain de la piqûre, diminue et s'estompe, en règle générale, le surlendemain ou les jours qui suivent. Des réactions locales plus intenses peuvent être observées avec un gonflement important [25].

Généralement, on développe une certaine résistance aux piqûres d'abeilles, mais on connaît des cas de réactions systématiques et même anaphylactiques chez des personnes pourtant habituées depuis longtemps aux effets du venin. Les symptômes se manifestent dans les courts instants suivant la piqûre (30 minutes). La respiration devient difficile, des vomissements peuvent survenir, la tension artérielle peut baisser fortement, entraînant des pertes de conscience et parfois la mort par collapsus respiratoire et circulatoire (état pathologique caractérisé par un malaise soudain, intense avec ou sans perte de connaissance, une baisse de la tension, une accélération du pouls, des sueurs froides). Environ 50 décès par an aux États-Unis, 25 à 30 en France, sont dénombrés suite à des piqûres d'abeille [25].

C.1.2 Pratique de l'apipuncture

L'apipuncture utilise l'abeille vivante comme seringue à injection d'une solution active. Le prélèvement des abeilles dans la ruche doit être fait précautionneusement en veillant à ne pas nuire à la viabilité future de l'essaim [66]. Les abeilles sont récoltées dans un bocal ventilé contenant du miel pour les attirer (Photo 10).

**Photo 10 Pot à
prélèvement
d'abeilles**



© Source : Bernard
NICOLLET. *Abeille et nature.*
<http://www.abeille-et-nature.com/boutique1.php?dev=EUR>

Photo 11 Application de l'abeille sur la peau



© Wang Zhuo, publié dans le reportage *Un hôpital de médecine chinoise piqué au vif* sur le site runweb.com

L'idéal est de prélever les abeilles juste avant la séance de piqûres, mais cela n'étant pas toujours possible, le prélèvement peut tout à fait s'effectuer des heures avant ou même la veille. Une abeille est prélevée à l'aide d'une pince et appliquée sur la zone cutanée déterminée (Photo 11).

Pour prévenir de la douleur de la piqûre, un matériau froid peut être appliqué au préalable pendant dix secondes. Si la personne se révèle trop sensible, le dard peut être retiré pour effectuer des micro piqûres de quelques secondes, moins douloureuses, un seul dard pouvant servir vingt fois d'affilée.

Avant chaque début de séance, même s'il ne s'agit pas de la première, une micro-dose est utilisée sur le poignet ou le genou pour s'assurer de l'absence de risque allergique [276]. Pour cela,

l'abeille est retirée après une fraction de seconde en ayant pris soin d'intercaler entre la peau et l'insecte une grille ou toile étamine qui évitera que le dard reste planté dans la peau. Certains désinfectent la peau avec de l'alcool ou une solution iodée, ce qui n'est pas nécessaire puisque le désinfectant est rapidement détruit par le venin. Il suffit simplement de laver la zone avec de l'eau tiède puis de sécher.

De la vitamine C est prescrite pendant la cure, pour aider l'épithélium cutané à retrouver son intégrité. On ne peut pas repiquer un endroit encore gonflé et rouge..

Certains préfèrent utiliser un extrait préparé de venin d'abeille comme Apitox[®], sous forme de capsules prêtes à l'emploi, ou d'aiguilles d'acupuncture avec réservoir, plutôt que l'abeille elle-même. Le venin préparé est obtenu en électrocutant les abeilles. Agressées, elles piquent à travers une membrane très fine en caoutchouc. On recueille le venin derrière cette membrane puis on le lyophilise. On en obtient ainsi de grandes quantités. Les partisans de l'apithérapie par l'abeille vivante soutiennent que la sécrétion la plus efficace (la plus pure) ne peut être obtenue qu'en laissant l'abeille piquer.

Les piqûres sont douloureuses, certaines personnes les supportent plus que d'autres, il faut être détendu et calme. L'administration de venin par des aiguilles d'acupuncture est moins douloureuse et l'on peut même y associer de la lidocaïne (anesthésiant, Xylocaïne[®]) pour désensibiliser la zone piquée.

Contre-indications

Le venin d'abeille ne doit pas être utilisé sur des personnes ayant un diabète insulino-dépendant, la **syphilis**, **gonorrhée**, tuberculose, une allergie sévère, une insuffisance rénale, une maladie cardiovasculaire grave ou à un stade avancé.

De même, certains traitements ont une influence directe sur la libération d'histamine et l'application de venin est fortement déconseillée : salicylés, morphiniques, codéine, protamine, amphétamines, macromolécules (dextran), produits de contraste iodés, certains anesthésiques généraux (D tubocurarine, halothane), certains antibiotiques (polymyxine B, colimycine, néomycine), anti-hypertenseurs (réserpine, hydralazine), thiamine, quinine, scopolamine, pilocarpine, chymotrypsine, ACTH, bêtabloquants (utilisés notamment contre l'hypertension artérielle).

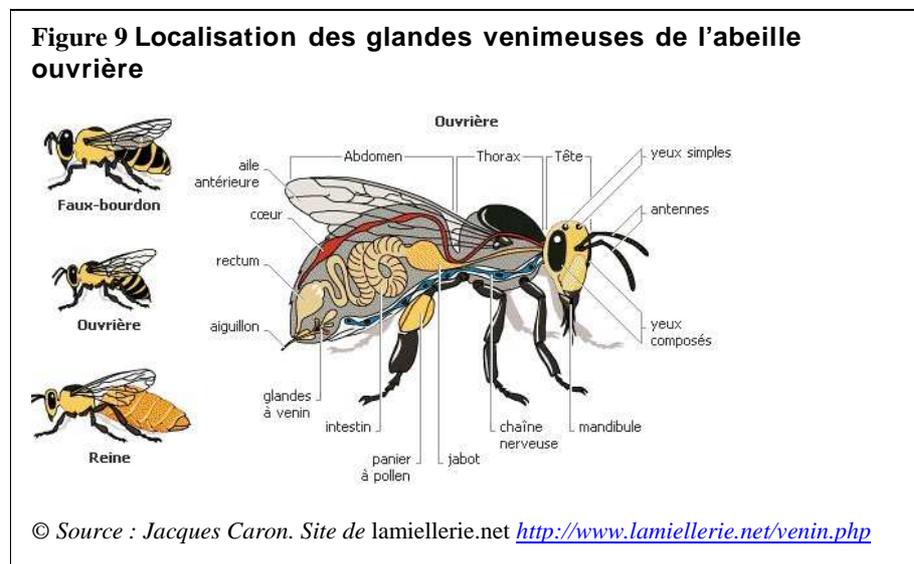
Il est important d'éviter les piqûres au niveau des yeux, des tempes, des sourcils, car l'inflammation provoquée peut conduire à une **névrite** du nerf optique.

L'auto-traitement est parfois pratiqué avec l'assistance d'un proche dont la tolérance au venin est testée. Il faut s'assurer de l'intervention rapide d'un médecin en cas de réaction anormale et avoir à portée de main une seringue d'adrénaline (délivrée sur ordonnance). Aucun décès imputable à cette pratique n'est rapporté à ce jour. Des malades possèdent ainsi leur propre ruche.

L'apipuncture est pratiquée couramment aux États-Unis et en Chine, en France elle n'est pas reconnue et peu encadrée même si des associations sont créées la créant (à travers les associations d'apithérapie).

C.1.3 Composition du venin d'abeille [8,90,42,274]

Sécrété par les glandes venimeuses de l'abeille ouvrière (Fig.9), le venin est un mélange d'enzymes et de peptides utilisé comme moyen de protection face à l'agresseur.



La composition du venin d'abeilles n'est pas constante. Elle évolue selon les saisons et l'alimentation de l'abeille. Cette composition évolue avec l'âge de l'abeille. Il existe aussi de petites différences entre les individus et les espèces. Pratiquement inexistante avant le troisième jour, la production va augmenter jusqu'au 13^{ème} jour et rester constante jusqu'à la mort de l'abeille. On enregistre un pic entre le 16^{ème} et le 21^{ème} jour au moment où l'abeille prend le rôle de gardienne. La production de venin cesse en cas de carence en pollen et diminue au fil de l'été.

Ce venin est incolore, de pH 5-6, à l'odeur forte caractéristique, il se compose de :

✦ 85% d'eau

✦ 2-3% de composants volatils (c'est cette fraction qui pousse certains thérapeutes à préférer l'usage de l'abeille vivante, car le venin reconstitué ne contient plus les huiles volatiles)

✦ Dans les 12% restants on retrouve du plus petit pourcentage au plus grand, avec leurs principales propriétés:

→ Des amines : l'histamine impliquée dans les réactions allergiques, la dopamine neurotransmetteur ayant une action vasomotrice, norépinéphrine.

→ Des enzymes : essentiellement la phospholipase A (donnant le lysolécithine par scission), une hyaluronidase.

→ Des composés non aminés tels que les sucres, les phospholipides, l'acide vanilmandélique.

→ Des peptides dont :

- La mélittine : principale toxine du venin, est un antioxydant puissant. Toxique majeur des membranes cellulaires, hémolyse, elle inhibe la phospholipase A2. Ses propriétés anticancéreuses font l'objet de nombreuses recherches [274] et d'essais sur des modèles de cancers animaux.

Orsolich *et al.* ont rapporté une réduction significative du nombre de métastases pulmonaires chez des souris, suite à l'administration de venin d'abeille par intraveineuse [205].

- La tertiapine : inhibe la calmoduline et modifie donc les échanges ioniques sodiques au sein des cellules.

- L'apamine : neurotoxique, inhibiteur des canaux Ca^{2+}/K^{+} , inhibe la relaxation induite par le NO dans l'activité contractile du myomètre.

- Le « MCD peptide »: induit la production d'histamine pour de faibles concentrations et inhibe la dégranulation des mastocytes pour de fortes concentrations.

- L'adolapine : effet analgésique, anti-inflammatoire, inhibiteur COX, neurotransmetteur

- Un cardiopeptide : antiarythmique.

.C.2. Abeille et affections rhumatismales

C.2.1 Aperçu des affections rhumatismales traitées par les abeilles

L'**arthrite rhumatoïde** (AR) est une affection grave avec une prévalence de 0,5% [274] chez l'adulte. Elle cause des douleurs articulaires, une invalidité sévère et peut prédisposer un individu à une mort précoce. L'arthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire auto-immune dont le mécanisme initial est inconnu même si a été déterminée une cascade de réactions immunologique et inflammatoire. Ces réactions produisent une inflammation de la **synovie**, suivie rapidement d'une destruction articulaire et osseuse irréversible.

L'**ostéoarthrite** est également une des formes la plus connue d'arthrite, elle est appelée aussi arthrite dégénérative ou arthrose et concerne les personnes d'âge moyen ou âgées. Elle touche les articulations supportant le plus de poids, comme le genou, engendrant des modifications locales du cartilage, une hypertrophie de l'os sous-chondral, une prolifération osseuse, une déformation des articulations, une inflammation.

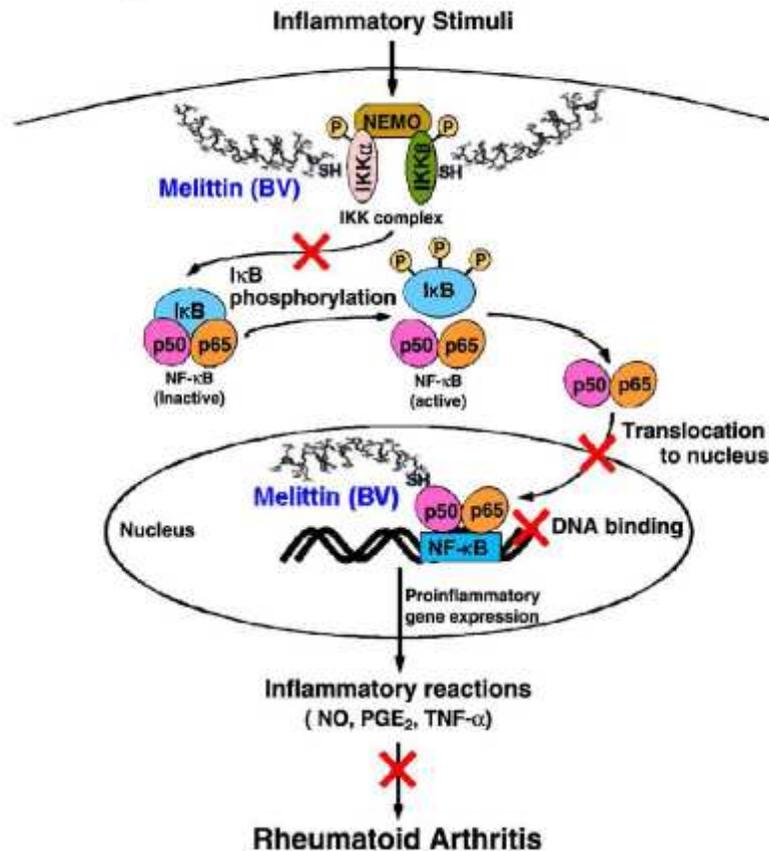
Le traitement classique emploie des méthodes conservatives avec médication (anti-inflammatoires) et thérapie physique, le traitement chirurgical est parfois envisagé (**arthroscopie** et **débridement**, prothèse). Ces traitements ne sont évidemment pas dénués d'effets secondaires et la Bee Venom Therapy (BVT) est présentée comme une méthode alternative par ses praticiens.

C.2.2 BVT et rhumatismes

Les effets anti-arthritiques [274] de la BVT ont été démontrés sur divers modèles animaux (arthrite provoquée par injection d'un adjuvant, carraghénate, lipopolysaccharide). C'est en 1979 que Chang et Bliven rapportent les premiers que l'administration sous-cutanée de venin d'abeille supprime le développement de l'œdème de la patte, induit par le carraghénate chez le rat. D'autres études sur le rat ont montré les mêmes effets.

L'adolapine, isolée du venin d'abeille en 1982, démontre des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires efficaces sur les modèles animaux d'arthrite. Puis les propriétés antioxydantes (inhibant la production d' O_2) de la mélittine sont découvertes. Les chercheurs veulent découvrir les mécanismes d'action du venin d'abeille sur l'**arthrite**. On découvre que le venin a de multiples effets inhibiteurs sur l'expression et l'activité de la COX2, sur les médiateurs inflammatoires comme PGE2, NO, TNF- α , IL-1 β (Fig.10).

Figure 10 Proposition sur l'effet anti-arthritique de la mélistine



L'activité du NF-κB est induite par de nombreux stimuli anti-inflammatoires. Le complexe IKK, composé des kinases IKKα et IKKβ et de la sous-unité régulatrice NEMO (ou IKKγ), est un point de convergence pour les 3 voies de signalisation. Les complexes IKK phosphorylent le IκBα, ce qui conduit à leur dégradation et permet aux dimères de NF-κB d'entrer dans le noyau, où ils se fixent aux sites de liaison apparentés de l'ADN et activent l'expression de gènes pro inflammatoires. On envisage que la mélistine inhibe la sortie du IκB à travers l'inhibition des IKKs. Cette inhibition pourrait être due à l'interaction entre la mélistine et le groupe SH des IKKα et IKKβ, ce qui inactive le NF-κB et réduit donc la production de médiateurs inflammatoires. La mélistine peut aussi agir directement avec le p50 du NF-κB et ainsi inhiber la translocation du p50 dans le noyau.

P, phosphore; Ub, ubiquitine; NF-κB, nuclear factor-κB; IκB, inhibitor of NF-κB; IKK, IκB kinase; NEMO, NF-κB essential modulator

© D'après D.J. Son et al. / *Pharmacology & Therapeutics* 115 (2007) 246-270

Dans l'arthrite rhumatoïde, les **fibroblastes** de la synovie changent de phénotype et prolifèrent de façon anarchique avec une perte de la capacité d'apoptose. Ils détruisent le cartilage adjacent et l'os. Sur une culture de ces cellules issues de patients atteints d'arthrite rhumatoïde, le venin d'abeille a induit une apoptose [120], ce qui laisse présager un effet bénéfique sur l'arthrite rhumatoïde.

Dans la BVT, la méthode d'injection est souvent associée à la Bee Venom Acupuncture. On utilise l'abeille vivante ou des aiguilles d'acupuncture avec un réservoir contenant du venin d'abeille, sur des points d'acupuncture précis. Cette pratique est très courante en Corée qui effectue de nombreuses études sur l'acupuncture et le venin d'abeille. Ces chercheurs suggèrent que les effets de la BVA dépendent de la localisation des injections, les injections au niveau des points

d'acupuncture ont des effets plus forts que des injections au hasard chez le rat (dans le dos) [147,274,327]. Il s'avère que la plupart du temps, les points d'acupuncture utilisés sont des points proches de la lésion.

Malgré la pratique courante de cette technique sur l'Homme, peu d'essais cliniques sont recensés. Les essais cliniques de la BVA sur l'arthrite rhumatoïde (Tabl. 3) souffrent d'un protocole peu rigoureux (pas toujours de groupe témoin, pas de dosage de la concentration du venin...) avec des échantillons de petite taille. Les essais concluent tous les trois à une diminution marquée des symptômes.

Tableau 3 Les effets de l'apupuncture (BVA) sur l'arthrite rhumatoïde

Auteur (année)	Construction de l'étude	Groupes et interventions	Mesures et résultats
Lee SH, Hong SJ <i>et al.</i> (2003)	Essai randomisé contrôlé (deux groupes)	<ul style="list-style-type: none"> • Patients avec une arthrite rhumatoïde ($n = 80$): groupe BVA ($n = 40$) et groupe contrôle ($n = 40$). • Traitement: 2 fois par semaine pendant 2 mois, BVA sur les articulations phalangiennes proximales et distales, au niveau des points d'acupuncture: SI5, LI5, PC7, TE4, LI11, TE10, HT3, SI8 ST36, GB34, SP9, EX-LE2, EX-LE4, GB40, BL62, SP5 et KI6, selon les zones atteintes des patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la sensibilité articulaire : BVA < contrôle ($P < 0.05$) • Evaluation de gonflement articulaire: BVA < contrôle ($P < 0.05$) • Ankylose matinale: BVA < control ($P < 0.05$) • Paramètres de laboratoire: • ESR: BVA < contrôle ($P < 0.05$); • CRP: BVA < contrôle ($P < 0.05$);
Lee SH, Lee HJ <i>et al.</i> (2003)	Essai incontrôlé	<ul style="list-style-type: none"> • Patients avec une arthrite rhumatoïde. ($n = 22$) • Traitement: 2 fois par semaine pendant 3 mois, BVA sur les articulations phalangiennes proximales et distales, au niveau des points d'acupuncture SI5, LI5, PC7, TE4, LI11, TE10, HT3, SI8, ST36, GB34, SP9, EX-LE2, EX-LE4, GB40, BL62, SP5 and KI6, selon les zones atteintes des patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la sensibilité articulaire : avant > après ($P < 0.01$) • Evaluation du gonflement articulaire: avant > après ($P < 0.01$) • Effet analgésique évalué avec une échelle visuelle : avant > après ($P < 0.001$) • Ankylose matinale: avant > après ($P < 0.01$)
Kwon KR <i>et al.</i> (1998)	Essai incontrôlé	<ul style="list-style-type: none"> • Patients avec une arthrite rhumatoïde ($n = 10$) 	<ul style="list-style-type: none"> • 90% d'amélioration clinique des symptômes. Amélioration remarquable, 2 cas ; bonne amélioration, 5 cas, amélioration efficace, 2 cas.

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein

Source : Jae-Dong Lee, Hi-Joon Park, Younbyoung Chae, Sabina Lim. *An Overview of Bee Venom Acupuncture in the Treatment of Arthritis. eCAM 2005;2(1)79-84*

Quant à l'**ostéoarthrose**, elle a fait l'objet de deux essais cliniques sur la BVA par la même équipe, un essai cas/témoin et un essai sans groupe de contrôle ([156,312] d'après [274]). Les conclusions sont les mêmes que pour l'arthrite rhumatoïde, les symptômes cliniques sont diminués. Un essai clinique de phase II sur la BVT dans la douleur et l'inflammation des ostéoarthroses en cours aux États-Unis [301]

Il faut rester prudent sur l'utilisation de la BVT pour soulager les douleurs et l'encadrement médical est important. En effet, Un cas de **lupus érythémateux disséminé** (LED), débutant après un traitement par la BVA, est rapporté par une équipe d'une l'université de médecine interne de Corée [230]. La patiente souffrant de douleurs diffuses depuis 6 mois avait essayé la BVA pour ses douleurs au genou après avoir refusé tout examen complémentaire pour investiguer une possible maladie auto-immune. Elle se présente à l'hôpital 10 jours après pour fièvre et **dysurie** et présente un angioœdème. Un LED est diagnostiqué, l'hypothèse que la BVA ait déclenché la flambée de la maladie, est avancée.

.C.3. Abeilles et sclérose en plaque

C.3.1 La sclérose en plaque en quelques mots

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie auto-immune associée à une démyélinisation inflammatoire chronique du système nerveux central. La cause de la SEP n'est pas connue à ce jour, une origine infectieuse a longtemps été débattue, on incrimine un facteur environnemental, une susceptibilité génétique. Le mécanisme déclencheur reste mystérieux. L'inflammation cause la démyélinisation de certaines régions (la myéline est la gaine isolante autour des fibres nerveuses) ce qui crée une plaque, région où la conduction normale est ralentie ou bloquée. La localisation de la plaque détermine les déficits neurologiques qui en résultent. La plupart des nouvelles lésions se résorberont spontanément, soit partiellement, soit complètement. Ni le patient ni le médecin, ne peuvent prédire le déroulement d'une sclérose en plaque chez un individu. On estime qu'il existe deux millions de personnes atteintes dans le monde dont 50000 en France, 70% des cas sont des femmes. L'âge de début varie entre 20 et 40 ans [50]. En dépit de recherches étendues, aucun traitement spécifique efficace n'a encore été trouvé.

Le traitement symptomatique est donc primordial dans la prise en charge de la maladie. Il a pour but de traiter les complications urinaires, la **spasticité**, les douleurs, la fatigue, ou la dépression.

Les épisodes de poussées inflammatoires relèvent d'un traitement symptomatique, avec la plupart du temps la nécessité d'une hospitalisation de courte durée, pour de débiter une corticothérapie intraveineuse à forte dose.

Les traitements de fond visent à réduire le processus inflammatoire et démyélinisant : l'interféron bêta est actif sur le nombre de poussées (il réduit le nombre de poussées d'environ 37%) et les lésions IRM. Par contre, son efficacité sur la survenue et la gravité du handicap à long terme est moins probant [50].

Les médicaments utilisés actuellement ont des effets modestes sur la progression de la maladie, c'est pourquoi les malades se tournent souvent vers au moins une médecine alternative (50-75% des personnes atteintes de SEP [132,196]).

C.3.2 La thérapie par le venin d'abeille (BVT) et la sclérose en plaque

Voici comment se déroule la thérapie par le venin d'abeille pour la sclérose en plaque, proposée par le Dr Domerego (D'après [38] et après avoir respecté les modalités décrites au paragraphe sur la pratique de l'apipuncture)

Le traitement s'applique sur les zones «yang» du corps : dos, face postéro-latérale des membres, fesses, dessus des épaules, dos des mains, des pieds. Les autres zones peuvent favoriser les réactions adverses/allergiques.

Il faut commencer par une seule piqûre au niveau des lombes à côté de la colonne vertébrale. Augmenter très progressivement le nombre de piqûres. La première séance débute souvent par seulement deux piqûres. Les piqûres sont faites de chaque côté de la colonne vertébrale au niveau des lombes puis en remontant le long du tronc jusqu'au cou. Ensuite on continuera sur les fesses, le

bassin, les épaules. Des points locaux peuvent être piqués en fonction de la localisation des symptômes.

Le nombre de piqûres ira de 1 à environ 20 piqûres ou plus, deux à trois fois par semaine pendant plusieurs mois (Tabl.4).

Tableau 4 Exemple d'un protocole de piqûres chez un patient atteint de SEP

1ère séance	Cuisses + jambes (face avant) + tête
2ème séance	Colonne 20 piqûres + tête
3ème séance	4 piqûres par bras (face avant) + 3 pubis + 3 ventre + tête
4ème séance	Cuisses + jambes (face externe) + tête
5ème séance	Colonne + tête
6ème séance	Bras (face externe) + pubis + ventre + tête
7ème séance	Cuisses + jambes (face arrière) + tête
8ème séance	Colonne + tête
.....

Source : Cudo Jean-Michel. Un protocole. Site de Sclérose en plaque et apithérapie. http://abeille-alternative.chez-alice.fr/html/un_protocole.html

A la régression des symptômes et amélioration de l'état général, le nombre de piqûres pourra être réduit et stabilisé.

Le patient est prévenu d'effets secondaires possibles apparaissant dans la deuxième ou troisième semaine de traitement sous forme d'une aggravation passagère des symptômes ou de l'apparition d'un granulome éosinophilique sur le lieu de piqûres multiples. Des «réactions de guérison» : une **gastro-entérite**, des vomissements, diarrhée, peuvent survenir transitoirement et sont très positives (d'après [38]). A la suite de cet épisode, des signes marqués d'amélioration se manifestent généralement.

Quelques études préliminaires ont été menées sur la BVT [34], suggérant de sa sûreté, cependant le nombre d'essais est insuffisant pour en conclure définitivement. Une seule étude croisée randomisée a été réalisée à ce jour par des chercheurs Néerlandais [317]. Cet essai est basé sur 24 semaines de BVT sur 26 patients avec rechute-rétablissement ou rechute secondaire progressive. Les piqûres étaient bien tolérées, il n'y a pas eu d'effets secondaires sévères. Il n'y a pas eu de réduction évaluable des lésions visibles à l'IRM. Il n'y a pas eu non plus de réduction significative du taux de rechute, ni d'amélioration du handicap, de la fatigue et de la qualité de vie.

La BVT est principalement utilisée dans des cliniques privées et les informations disponibles sur les observations et résultats sont limitées. Le manque de documents scientifiques, d'études contrôlées, rend difficile la détermination de l'efficacité de ce traitement. Les patients atteints de sclérose en plaque répondent différemment à la thérapie par piqûres d'abeilles. Certains montrent une amélioration en peu de temps, mais certains ont besoin d'une plus longue période. Dans certains cas, l'état du malade n'est pas amélioré. Actuellement, on ne connaît pas l'origine de ces différences : prise insuffisante de vitamine C, mauvaise nutrition, traitements médicamenteux, allergie, blocage mental, tout peut être évoqué...

Il faut garder à l'esprit qu'une simple administration de venin d'abeille ne suffit pas et qu'il faut suivre certaines lignes directrices qui ne sont basées que sur des observations qui semblent être effectives dans la majorité des cas.

Malgré le manque d'évidence scientifique, cette thérapie est utilisée par les gens atteints de sclérose en plaque pour stabiliser la maladie, réduire la fatigue et la spasticité. Les malades atteints de SEP doivent vivre dans l'incertitude de ce que le futur va leur apporter, tout en étant ballotté entre les rémissions et des aggravations imprévisibles. Imprévisible, susceptible de rémissions spontanées, incurable, la SEP est plus spécialement susceptible d'être la victime de traitements "miracles" et de leurs déclarations. Des études multicentriques avec un protocole plus précis sont nécessaires pour déterminer la réelle efficacité de la BVT. Actuellement, 30 à 40 personnes suivent ce traitement en France et aux États-Unis, cette solution thérapeutique est très pratiquée avec plus de 60 000 patients [6].

.C.4. Abeilles et douleurs musculo-squelettiques

Une injection de venin d'abeille peut avoir un effet nociceptif immédiat puis prolongé car il contient des substances potentiellement douloureuses : mélittine, histamine, PLA2. Le venin d'abeille est cependant utilisé pour soulager certaines douleurs, des études suggèrent que la voie d'action principale passe par son action sur les α 2adrénocepteurs. Les données de la littérature concernant les conséquences de l'injection de venin d'abeille sont contradictoires [274], il n'y a pas encore d'explication d'une possible relation entre les effets nociceptifs et anti nociceptifs du venin.

Les abeilles sont donc utilisées pour soulager des douleurs musculo-squelettiques : douleur lombaire ou nucale, choc post-traumatique d'une articulation, entorse, **hernie discale**. Il est encore une fois difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité de la BVT envers ces pathologies. Une revue [161] sur le sujet a tenté d'en faire l'état des lieux en 2008 : il ressort que de nombreuses études proviennent de Corée du Sud, pays connu pour exposer un taux vraiment bas de résultats négatifs [307]. De plus les essais cliniques publiés présentent un échantillon total réduit ne permettant pas d'affirmer ou d'infirmer la validité de la BVT.

.C.5. Bilan

Malgré de nombreuses évidences infondées, la thérapie par le venin d'abeille est traditionnellement pratiquée pour traiter diverses maladies comme l'arthrite, les douleurs lombaires, les tumeurs et scléroses. On prête au venin d'abeille des effets anti-inflammatoires, anticancéreux, analgésiques qui sont confirmés par les propriétés de ses composants. Cependant, les mécanismes d'action exacts du composant majeur, la mélittine, restent inconnus. Les chercheurs ont attribué les effets cytotoxiques de la mélittine à l'induction de l'apoptose et/ou nécrose de certaines cellules cancéreuses et des fibroblastes synoviaux de l'arthrite rhumatoïde. De plus, Son *et al* [273] ont démontré que la mélittine induisait l'**apoptose** des cellules musculaires lisses de la média (SMCs) aortique chez le rat, laissant supposer le rôle thérapeutique de la mélittine dans l'athérosclérose. Mais cette propriété est à double tranchant et engendre l'hypothèse que la BVT pourrait mener à la formation d'un **anévrisme** aortique [91]. Il faudrait donc exclure de ce traitement les individus ayant des risques élevés de formation d'un anévrisme aortique (hypertension, hyperlipidémie, troubles des tissus conjonctifs). Cette découverte rappelle que l'utilisation de la BVT n'est pas sans risques. Les essais cliniques sur l'efficacité de cette thérapie doivent être précisés.